

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1955

THESE 837^{No}

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COLONNA Denis

né le 7 Janvier 1920 à Oran

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1955

ESSAI DE DÉMEMBREMENT
DU COMA HÉPATIQUE

Président de Thèse :

M. le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Membre de l'Académie Française

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Grand Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre et Médaille de la Résistance

U N I V E R S I T E D E P A R I S
F A C U L T E D E M E D E C I N E

Année 1955

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

C O L O N N A Denis
né, le 7 Janvier 1920 à ORAN
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1955

ESSAI DE DEMEMBREMENT
DU COMA HEPATIQUE

Président de Thèse : M. le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DEJARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N...
	(Hôtel-Dieu BROCC (P.)
Cliniques chirurgicales	{ Broussais DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	{ Salpêtrière MONDOR (H.)
	{ Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et de syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)

Cliniques médicales . .	{ Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
	{ Bichat	LAROCHE (G.)
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie		
	thérapeutique . .	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et		
des maladies de la nutrition. .		BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	{ Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	{ Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
	{ Port-Royal.	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.		AUPIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes		
alimentaires (Chaire à titre personnel)		RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique.		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale.		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale.		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique.		FEY (B.)
Embryologie.		GIROUD (A.)
Génétique.		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie . .		MOUQUIN (M.)
Histologie		CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance . .		CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du Travail.		DESOILLE (H.)
Médecine légale.		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale .		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.		MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique.		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie		
expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.		BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales.		GARCIN (J.)
Pédiatrie Sociale.		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale.		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre		
personnel)		DOGNON (A.)
Physiologie.		BINET (L.)
Physique médicale.		STROHL (A.)
Radiologie médicale.		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.		MOULONGUET (P.)
Thérapeutique.		TURPIN (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

MM.

Anatomie	{	DEBEYRE (J.)
	{	DELMAS (A.) Pr.s.ch.
	{	N...
Anatomie pathologique	{	GAUTHIER-VILLARS
	{	(Mlle P.) Pr.s.ch.
	{	BUSSE (F.)
	{	GOUYGOU (C.)
Bactériologie	{	FASQUELLE (R.)
	{	NEVOT (A.)
Biologie médicale		BOURLIERE (F.)
Chimie médicale	{	ETTORI (J.) Pr.s.ch.
	{	JAYLE (M.F.) Pr.s.ch.
	{	SCHAPIRA (G.)
Dermato-Syphiligraphie.		DUPERRAT (F.)
Histologie.	{	BULLIARD (H.) Pr.s.ch.
	{	COUJARD.(R.)
	{	N...
Hydrologie		DEBRAY (C.)
Hygiène	{	BOYER (J.)
	{	DEPARIS (M.)
Médecine légale et du travail	{	DEROBERT (L.)
	{	GAULTIER (M.)
	{	HADENGUE (A.)
Neurochirurgie.		DAVID (M.)
Neurologie		SEZE (S. de)
	{	GRASSET (J.)
	{	LEPAGE (F.)
	{	MAYER (M.)
Obstétrique	{	MERGER (R.)
	{	MORIN (P.)
	{	RAVINA (J.)
	{	VARANGOT (J.)
Ophtalmologie	{	OFFRET (G.)
	{	DESVIGNES (P.)
Orthopédie.		JUDET (R.)
	{	HALPHEN (E.) Pr.s.ch.
Oto-rhino-laryngologie.	{	AUBRY (M.)
	{	MADURO (R.)

Parasitologie	{	BRUMPT (L.)	
	{	CHABAUD (A.)	
	{	ABOULKER (P.)	
Pathologie chirurgicale	{	BAUMANN (J.)	
	{	GOSSET (J.)	
	{	HUGUIER (J.)	
	{	LAURENCE (G.)	
	{	LEGER (L.)	
	{	LORTAT-JACOB (J.)	
Pathologie chirurgicale	{	OLIVIER (Cl.)	
	{	PADOVANI (P.)	
	{	POILLEUX (M.)	
	{	ROUX (M.)	
	{	RUDLER (J.-C.)	
	{	VERNE (J.-M.)	
Pathologie expérimentale		N...	
	{	BERNARD (J.)	
	{	BOUDIN (G.)	
	{	CASTAIGNE (P.)	
	{	CONTE (M.)	
	{	DECOURT (J.)	
	{	DOMART (A.)	
	{	DREYFUS (Gilbert)	
	{	FAUVERT (R.)	
Pathologie médicale	{	HAMBURGER (J.)	
	{	KOURILSKY (R.)	
	{	LAMOTTE (M.)	
	{	LAROCHE (C.)	
	{	MILLIEZ (P.)	
	{	PEQUIGNOT (H.)	
	{	PERRAULT (M.)	
	{	RAIBERT (P.)	
	{	THIEFFRY (St.)	
	{	TURIAF (J.)	
Pédiatrie	{	JOSEPH (R.)	
	{	LAPLANE (R.)	
	{	N...	
Pharmacologie	{	LEVY (Mlle J.)	Pr.s.ch.
	{	CHEYMOL (J.H.)	Pr.s.ch.
Physiologie	{	BARGETON (D.)	Pr.s.ch.
	{	PARROT (J.L.)	
Physique médicale	{	DJOURNO (A.)	Pr.s.ch.
	{	GOUGEROT (L.)	
Pneumo-Phtisiologie		KREIS (B.)	
Psychiatrie		BARUK (H.)	
Psychiatrie infantile		MICHAUX (L.)	

	MM.
Stomatologie.	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT Chargé de l'enseignement
Urologie.	KUSS (R.)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V) (Obstétrique), Vaudescal (R) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	{ AMELINE (A.) PATEL (J.) SICARD (A.)
Clinique médicale	{ BROUET (G.) CACHERA (R.) HAGUENAU (M.) Pr.s.ch. MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

	M.I.
Secrétaire général de la Faculté.	MOREL (J.)
Secrétaire.	CHARENTREUIL (Mlle G.)

Conservateur, chargé de la direction. . .	Docteur HAHN (A.)
Conservateur.	GOICHON (Mlle) DUMAITRE (Mlle P.) LE NOIR (Mlle G.) METIN (Mlle F.) QUIEVREUX (Mlle E.)
Bibliothécaires	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

oOo

Je dédie cette thèse -

A la mémoire de Claude.

A ma Mère.

A Jacqueline, ma Femme
A mes Enfants.

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pasteur Vallery-Radot

Membre de l'Académie Française

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale Propédeutique

En hommage respectueux,
avec l'expression de toute ma gratitude.

A mon Maître

Monsieur le Docteur Caroli

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Inspirateur de ce travail qui doit
tout à son intelligence enthousiaste,
passionnément tendue vers la Recherche
et à l'intérêt qu'il m'a témoigné
durant l'année d'internat que j'ai eu
le privilège de passer près de lui.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Pierre Soulié

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Avec toute ma reconnaissance pour l'admirable
enseignement qu'il m'a prodigué et pour
l'affection qu'il a bien voulu me témoigner.

A mon Maître

Monsieur le Docteur Marcel Morin

Médecin du Centre Médico-chirurgical Foch.

Dont la paternelle bienveillance et l'exemple
journalier m'ont été le plus précieux des soutiens
Qu'il me permette de lui exprimer ici
mon fidèle attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur Lemierre
Monsieur le Docteur Lambling
Monsieur le Professeur Donzelot
Monsieur le Professeur Agrégé Soulié
Monsieur le Professeur Lamy
Monsieur le Professeur Lenègre
Monsieur le Docteur Boltanski

A mes Maîtres dans l'Internat :

Monsieur le Docteur Morin
Monsieur le Docteur Lambling
Monsieur le Professeur Lenègre
Monsieur le Professeur Agrégé Domart
Monsieur le Docteur Caroli
Monsieur le Professeur Agrégé Soulié

A mes Amis

les Docteurs A. Paraf, G. Péquigniot et Schwarzmann
qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Le terme de coma hépatique s'applique indistinctement à l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie et aux épisodes comateux qu'on observe fréquemment au cours de l'évolution des insuffisances hépatiques chroniques, des cirrhoses en particulier.

Ainsi entendu, il tend à désigner dans l'esprit des médecins un état irréversible où l'apparition des troubles psychiques est considérée comme la plus haute manifestation de la grande défaillance hépatique et où toute tentative de traitement paraît - mises à part les quelques guérisons que l'on compte aujourd'hui à l'actif de la cortisone et peut-être de l'acide glutamique - a priori vouée à l'échec.

Pareille conception ne nous paraît justifiée cependant :

- ni par l'unité du tableau clinique : ces comas ont au contraire une séméiologie fort disparate;
- ni par l'uniformité du pronostic : leur évolution, toujours grave, n'est pas toujours inexorable : certains auteurs n'emploient-ils pas, précisément, les termes de "stupeur épisodique" (Mac Dermott -121-) ou d'"hépatargie transitoire" (Gaustad -79-) pour souligner la réversibilité de quelques-uns de ces comas ?
- ni par l'existence d'un substratum physio-pathologique commun : aucune des perturbations biologiques majeures qui ont pu être décelées au cours de ces comas, que ce soient les troubles hydro-électrolytiques, l'acidose métabolique ou les signes de défaillance de certaines fonctions métaboliques essentielles du foie, n'est - nous allons le voir - assez constante ou assez parallèle à l'intensité des troubles psychiques pour pouvoir être rendue responsable de leur apparition.

Nous pensons donc que vouloir conserver une unité aussi artificielle à des troubles qui n'ont de commun que la perte de conscience, c'est contribuer à obscurcir encore un problème déjà fort complexe et qu'une tentative de classification des comas hépatiques s'imposait.

C'est l'objet de cette thèse que de proposer un tel essai de démembrement, basé sur l'étude critique d'un certain nombre d'observations choisies parmi les nombreux comas observés dans le Service de notre Maître J. Caroli.

A côté des "comas hépatiques vrais", c'est-à-dire dûs - par un mécanisme encore inconnu - à la défaillance hépatique terminale, il nous paraît nécessaire de décrire les "faux comas hépatiques" des cirrhotiques où cette défaillance n'est pas immédiatement en cause et dont le tableau clinique, comme le pronostic, nous paraissent bien différents.

Toutefois, nous rappellerons avant d'aborder ce problème, les principaux caractères étiologiques, cliniques, biologiques et pathogéniques du coma hépatique envisagé dans son ensemble, tels qu'ils nous sont apparus tant en confrontant quelques-uns, parmi les nombreux travaux récemment consacrés à ce problème, qu'en colligeant nos propres observations.

oOo

ETIOLOGIE

Le coma hépatique apparaît souvent sans qu'aucune autre cause que l'intensité de l'atteinte hépatique même puisse être invoquée. Parfois cependant certains facteurs, devenus classiques, paraissent capables de "précipiter" inopinément son apparition au cours d'une insuffisance hépatique jusque là bien tolérée. Une meilleure connaissance de ces causes déclenchantes permet aujourd'hui, du moins dans une certaine mesure, d'en prévenir ou d'en combattre les fâcheuses conséquences.

En effet, si parmi ces causes les unes, telles les infections, les hémorragies digestives ou les troubles gastro-intestinaux, peuvent être considérées comme des accidents évolutifs, les autres sont de véritables fautes thérapeutiques qu'il convient - dans toute la mesure possible - de ne pas commettre.

A) Les accidents évolutifs

=====

1) les infections

Les infections de toutes natures comptent certainement parmi les causes déclenchantes les plus importantes et les plus fréquentes. (Elles interviennent 17 fois dans les 40 cas d'une statistique de Murphy -134-). Une infection locale relativement minime suffit : Sborov (-22-) n'a-t-il pas observé l'apparition des signes de décompensation hépatique après une simple lymphangite provoquée par les lésions interdigitales d'un "pied d'athlète" ? C'est dire que la mise en oeuvre des thérapeutiques anti-infectieuses dont on dispose aujourd'hui a pratiquement supprimé les risques de coma que représentait naguère l'apparition d'une lymphangite par plaie cutanée, d'un érysipèle, d'un abcès de la fesse consécutif à l'inoculation septique provoquée par une injection intra-musculaire mal faite; cause banale mais fréquente sur la prophylaxie de laquelle (elle consiste à prévenir la suppuration, et l'incision toujours dangeureuse chez ces malades, par la glace et non par la classique application de cataplasmes chauds) notre Maître CAROLI insiste à juste titre.

Chez les cirrhotiques, les accidents liés à la distension abdominale : les ruptures de l'ombilic, les hernies ombilicales étranglées, les lésions cutanées de l'abdomen météorise, les ponctions septiques, sont particulièrement à redouter.

L'infection du liquide d'ascite reste en effet l'une des complications les plus redoutables des insuffisances hépatiques avec hypertension portale. Murphy en compte 4 cas parmi les 17 comas secondaires à un état infectieux qu'il rapporte. Trois de ces cas furent provoqués par la pratique d'un "bouton" péritonéal.

Huit observations en ont été récemment réunies dans notre Service au cours de ces dernières années : deux d'entre elles (cas n° 14 et 24) sont rapportées plus loin; quatre autres ont déjà été publiées par Caroli et Pequignot (-35-), les deux dernières ne l'ont pas été jusqu'ici.

Ces observations appellent quelques remarques :

a) les pyo-péritonites sont, si l'on tient compte des milliers de ponctions pratiquées dans le Service, extrêmement rares.

b) Le germe responsable est habituellement, mais non toujours, l'*Escherichia coli* (sur les 8 cas de péritonite secondaire cités ci-dessus, 6 étaient à colibacilles, 1 à pneumocoques et 1 à pneumobacilles) mais le point de départ de l'inoculation septique de la séreuse péritonéale est loin d'être toujours facilement retrouvé.

Ainsi la faute d'asepsie n'est pas évidente dans les quatre cas de Caroli et Pequignot où la dernière ponction faite avant l'apparition des signes cliniques remontait respectivement à 14 - 14 - 16 et 18 jours. Mieux, notre malade Hal... n'avait jamais été ponctionnée et il n'existait, à l'autopsie, aucune perforation intestinale capable d'expliquer le pyo-péritoïne.

c) Enfin, le pronostic de ces péritonites, toujours grave chez ces malades fragiles, n'est cependant pas désespéré : une malade (-35-) a été guérie, en dehors du Service, d'une péritonite à pneumobacille par la streptomycine et la Tifomycine. Grâce aux antibiotiques encore, un vieillard cirrhotique chez qui les ponctions avaient retiré plusieurs litres de pus franc a vu son pyo-péritoïne jugulé, puis son ascite complètement asséchée et n'a succombé qu'un an après d'un ictère intercurrent. Enfin notre malade n°14 a guéri très simplement.

Par contre, nos deux péritonites dans le coma sont mortes malgré le traitement : celui-ci doit donc être appliqué très tôt si l'on veut qu'il ait chance de réussir.

La granulie péritonéale s'inscrit dans l'ordre de fréquence, aussitôt après le pyo-péritoine. En reprendre ici une étude faite ailleurs (-32-) dépasserait le cadre de ce travail. Rappelons cependant que sa fréquence, plus grande chez la femme et dans les cirrloses graisseuses, est certainement sous-estimée du fait des difficultés du diagnostic. On ne peut en effet se baser ni sur les signes généraux : la fièvre manque souvent, ni sur les modifications du liquide d'ascite : la lymphocytose, l'augmentation du taux de l'albumine ne sont ni précoces, ni pathognomoniques.

Comme d'autre part les résultats de l'ensemencement sur milieu de Loewenstein et de l'inoculation au cobaye sont tardifs, le seul moyen de diagnostic valable reste la laparoscopie, car la granulie des cirrhotiques a souvent ce caractère particulier de rester exclusivement localisée au péritoine : c'est grâce à la laparoscopie seule que le diagnostic put être porté dans les observations n°13 et n°14. Dans l'observation n°4, les signes furent si estompés que le diagnostic ne fut porté qu'à l'autopsie. Le traitement, classique, de ces péritonites tuberculeuses par la streptomycine et l'isoniazide doit exclure le P.A.S. en raison de sa forte teneur en sodium (-32-).

Mais les infections comatigènes ne sont pas forcément circonscrites à la séreuse péritonéale. Dans la statistique de Murphy, déjà citée, on compte 7 pneumonies et 2 endocardites bactériennes. Nous rapportons, pour notre part, l'observation Bess... (n°25) où le coma, d'une brutalité extrême, fut déclenché en quelques heures par une septicémie à colibacilles chez un malade atteint d'un ictère prolongé parfaitement bien toléré depuis des mois.

2) Les hémorragies digestives

Ces hémorragies, qu'elles soient dues à la rupture de varices oesophagiennes ou à tout autre cause, sont peut-être la plus fréquente et - nous le verrons - la plus redoutable cause déclenchante du coma hépatique.

Toutes les statistiques en témoignent : celle de Schwartz (-161-) où une hémorragie intervient 3 fois sur 22 cas; de Riddel (-155-) 13 fois sur 29 cas; de Claes (-44-) 9 fois sur 34 cas; de Gaustad (-79-) 8 fois sur 19 cas. Nous même, si nous ne comptons sur 27 cas, la plupart autopsiés, que 6 hémorragies intestinales (Observations n°6, 10, 12, 20, 26, 27) c'est que nous avons écarté toutes les observations où l'importance de l'hémorragie était telle que la mort pouvait s'expliquer par le choc hémorragique qu'elle avait provoqué.

Si en effet on élimine toutes les observations où peut être invoquée la possibilité d'un banal coma hémorragique, on se rend compte qu'il n'y a pas, au cours de l'insuffisance hépatique, proportionnalité entre l'importance de l'hémorragie et l'intensité des troubles psychiques qu'elle déclenche. Nous reviendrons plus loin (p.) sur les explications qu'on a tenté de donner de ce curieux phénomène. En tout cas, le coma hépatique post-hémorragique est, selon notre expérience - et quel que soit le traitement entrepris - toujours mortel.

3) Les ictères

L'ictère est probablement l'une des premières causes déclenchantes qui ait été invoquée puisque Leyden, dès 1866, expliquait l'apparition des troubles de la conscience par la rétention dans le sang ("cholaemia") des éléments de la bile. Cette conception est justement tombée dans l'oubli mais l'ictère, symptôme fort contingent (l'ictère grave mis à part) du coma hépatique, n'en reste pas moins parfois le témoin d'une poussée d'hépatite aiguë particulièrement redoutable chez les malades porteurs, comme les cirrhotiques, d'une insuffisance hépatique mal compensée.

Une telle éventualité peut être réalisée par l'hépatite d'inoculation responsable de l'ictère du sérum homologue, comme le souligne Watson (-189-) et comme ce fut le cas dans 2 observations déjà citées, ainsi que chez notre malade Lut... (n°16) où la mort parut provoquée par un ictère attribué aux injections de plasma. On ne saurait donc trop insister sur les dangers que font et feront courir à ces malades les transfusions de sang et à fortiori de plasma, tant que n'aura pas été découvert un procédé valable de lutte contre le virus de l'hépatite d'inoculation.

4) Les troubles gastro-intestinaux

La diarrhée est à la fois le plus grave et le plus banal de ces troubles : dans 3 de nos observations au moins (n°5, 8 et 10), elle parut être la cause directe d'un coma mortel.

Comme nous, de nombreux auteurs soulignent ses dangers (-6 - 8 - 22-). Gross et Comfort (-85-) ainsi que Darrow (-48-) ont tenté de préciser le mécanisme des troubles qu'elle engendre : les premiers, constatant chez les cirrhotiques une augmentation importante des graisses fécales, pensent que cette stéatorrhée absorbe pour la formation de savons assez de calcium et de phosphore pour provoquer une chute importante de la concentration sanguine de ces électrolytes; le second met l'accent sur le déficit potassique qu'entraînent les grandes déperditions intestinales, déficit tel qu'il nécessiterait la mobilisation du potassium cellulaire et peut-être son remplacement partiel par du sodium prélevé sur le milieu extra-cellulaire.

Ainsi les troubles de la conscience provoqués par la diarrhée chez les cirrhotiques seraient dûs à une brusque déperdition hydro-électrolytique. Cependant, les bilans électrolytiques aussi complets que possible que nous avons faits chez nos malades, ne nous ont permis ni d'infirmes, ni de confirmer cette manière de voir. Sans doute la perte d'eau et d'électrolytes n'est-elle pas tout et peut-être faut-il faire jouer un certain rôle aux résorptions de produits toxiques dues à certaines diarrhées infectieuses. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur cette question.

Signalons, avant d'en terminer avec ces accidents évolutifs, la signification redoutable que nous a toujours paru comporter l'apparition de douleurs abdominales violentes (Observations n°5, 7, 19, 24).

Si parfois ces douleurs peuvent être mises sur le compte de l'infection du liquide d'ascite (cas Hal... n°24), d'une hémorragie intestinale ou d'un infarctus mésentérique, le plus souvent leur pathogénie reste fort mystérieuse. Il demeure qu'elles constituent un signe d'alarme qui ne nous a malheureusement guère trompés jusqu'ici.

B) Les fautes thérapeutiques

=====

1) L'administration de barbituriques, de morphine et d'opiacés

Les barbituriques sont-ils particulièrement nocifs chez les malades en grande insuffisance hépatique ? Tous ne le pensent pas.

Ainsi Sessions (-166-) étudiant l'effet du pentobarbital injecté par voie veineuse chez 21 cirrhotiques, ne constate aucune augmentation significative de l'intensité ou de la durée d'action du toxique, comparativement à 33 témoins. Cependant, c'est l'opinion opposée qui prévaut habituellement : Cameron (-29-), Watson (-189-), Schwartz (-159-) et surtout Murphy (-134-) rapportent maintes observations de comas provoqués par les barbituriques dont ils sont unanimes à souligner les dangers.

Dix des malades observés par Murphy tombèrent imperceptiblement du sommeil profond dans le coma après absorption de paral-déhyde (7 cas) associée ou non à la morphine, de Demerol ou même d'Elixir parégorique. Le Nembutal, le Penthotal ont également été incriminés. Il s'agissait de Chloral dans l'unique cas que nous ayons observé (Observation n°20).

Quant à l'indication habituelle de ces prescriptions, elle est fournie soit par les troubles mentaux, soit, comme ce fut le cas pour nous, par l'apparition des douleurs abdominales sur lesquelles nous avons déjà insisté.

Ces faits cliniques ne sont pas sans analogie avec certaines constatations expérimentales : Rappaport (-147-) reproduisant chez le chien un état de grande insuffisance hépatique par création d'une fistule d'Eck suivie de ligature de l'artère hépatique, constate que les animaux ainsi préparés deviennent extrêmement sensibles aux barbituriques. L'anesthésie provoquée chez eux par une seule injection de Nembutal ou de Penthotal, à la dose de 30 mg. par kilo, est beaucoup plus longue et beaucoup plus profonde que celle des animaux témoins. Elle est souvent suivie d'un coma ayant tous les caractères cliniques et électro-encéphalographiques du coma hépatique.

De plus les lésions histologiques du foie des chiens morts en cours d'expérience sont beaucoup plus étendues chez ceux qui ont reçu des barbituriques. Ainsi, si les opiacés ou les barbi-

turiques paraissent, aux doses usuelles, sans grand danger chez les cirrhotiques non décompensés (Butt -22-), leur emploi est au contraire formellement contre-indiqué dès que sont apparus les troubles de la conscience annonciateurs de l'état pré-comateux.

2) De nombreux gestes thérapeutiques - dont certains sont chez ces malades d'un usage aussi routinier que l'est l'administration de barbituriques - peuvent, soit brusquement, soit seulement à la longue, précipiter l'apparition d'un coma hépatique.

Au premier rang de ceux-ci se placent certainement les traitements capables d'entraîner, chez les cirrhotiques ascitiques, des perturbations hydro-électrolytiques profondes ou simplement inopportunes.

Nous reviendrons plus loin sur le mécanisme bien particulier de ces accidents. Soulignons dès maintenant le rôle néfaste des paracentèses trop abondantes ou trop fréquentes (-22- 43 - 94 - 135-), surtout quand elles sont associées à des injections répétées de diurétiques mercuriels (-92 - 94 - 135-) ou au régime sans sel classique, toutes causes capables d'appauvrir dangereusement l'organisme en sodium.

3) On a également, et à juste titre, insisté depuis plus de 20 ans sur le rôle nocif des composés ammoniés, particulièrement du lactate, du citrate et surtout du chlorure d'ammonium employé comme diurétique (voir p. ...).

Les résines à cation ammoniacal qu'on a tenté de substituer au régime sans sel, comportent les mêmes dangers. L'ion Am paraît ainsi doué d'un pouvoir toxique extrêmement marqué chez les malades porteurs d'une insuffisance hépatique sévère. Cette notion pose l'un des problèmes de physio-pathologie les plus importants parmi ceux que nous aurons à aborder.

C) Causes diverses

=====

La fragilité de ces malades est telle que les états de choc provoqués par transfusion (-159-) ou par perfusion veineuse de sérums non strictement apyrogènes (-22-) peuvent déclencher chez eux un coma irréversible. Ces malades sont également très sensi-

bles à l'anoxie. Enfin, les interventions chirurgicales, mêmes les plus bénignes, sont grevées d'une lourde mortalité, d'ailleurs trop connue pour qu'il soit besoin d'y insister plus longuement. Soulignons plus particulièrement les dangers des interventions sur les voies biliaires (Heyd -90 - 91- a tenté de grouper, sous le nom de "liver death", les comas post-opératoires provoqués par ce type d'interventions), sur le pédicule hépatique et, surtout, ceux des anastomoses veineuses porto caves dont on trouve une remarquable illustration dans l'observation de Mc Dermott rapportée plus loin.

Telles sont les causes déclenchantes les plus fréquentes. Toutes ne sont pas sans recours puisque les infections aiguës, les péritonites aiguës ou tuberculeuses peuvent être efficacement combattues, les méfaits des barbituriques ou des opiacés évités.

Plus difficiles à pallier paraissent les accidents secondaires à une déplétion hydro-sodique trop profonde ou trop brutale chez les cirrhotiques dont l'ascite se reproduit d'autant plus rapidement qu'elle est plus fréquemment évacuée. Résoudre ce problème serait d'ailleurs trouver la clef du traitement des cirrhoses. Nous aurons à étudier longuement les solutions proposées jusqu'ici.

Enfin - et ces cas restent les plus fréquents - l'enquête la plus minutieuse ne conduit souvent à incriminer aucune autre cause que l'insuffisance hépatique elle-même, qu'il s'agisse d'une hépatite aiguë ou de l'aggravation d'une hépatite lente bien tolérée jusque là. Les troubles de la conscience relèvent alors directement de la défaillance hépatique dont ils viennent souligner la gravité.

ETUDE CLINIQUE

Walshe (-185-) en ayant donné, dans un récent article une étude très complète, nous ne retracerons pas ici l'historique du coma hépatique, nous contentant d'en rappeler les étapes essentielles :

L'association d'ictère et de troubles mentaux était connue des anciens (bilis ad caput recurrans delirii causa - Galien), mais c'est à F. Ruboeus qu'est attribuée la première description de l'atrophie aiguë du foie. Frerichs, en 1860, en observe 31 cas et donne, dans son célèbre "Traité des Maladies du Foie" (-75-), une étude déjà très complète de l'ictère grave dont Mossé, 1879 (-133-), puis Bastian, 1886 (-12-) contribuent à fixer le tableau clinique : délire, convulsions, soubresauts musculaires, tremblements, spasmes toniques, accès tétaniformes, mydriase et sueurs profuses sont les signes de haute gravité dont l'apparition au cours d'un ictère implique un pronostic toujours fatal.

Rolleston, 1912, Willcox, 1919, puis Elliott et Walshe, 1925 (-62-) précisent les modifications des reflexes ostéo-tendineux et cutanés-plantaires.

Fiessinger, 1936 (-68-) attire l'attention sur le syndrome neuro-méningé dont il propose une explication bio-chimique ouvrant ainsi la voie aux travaux actuels qui

- s'attachent à démontrer la possibilité d'une évolution totalement réversible (Gaustad -79-, Mac Dermott -120-),
- confirment, comme l'avait vu Rokitanski, l'absence de lésions anatomiques cérébrales capables d'expliquer le syndrome neurologique (Stokes -175-, Adams et Foley -2-3-72-, Walshe -185-)
- enfin proposent, en s'appuyant sur une étude bio-chimique particulièrement minutieuse, un ensemble d'hypothèses pathogéniques que nous résumerons plus loin (Snell et Butt, 1941 -170-, Tardieu, 1943 -176-, Amutuzio, 1951 -6-, Walshe, 1953 -185-, Schwartz, Philips, Gabuzda, Traeger, 1951-53 -76-140-159-178-, Riddel, 1954 -155-, Seegmuller, 1954 -165-.)

I - Le pré-coma

=====

Le coma hépatique peut s'installer brutalement. Le plus souvent cependant son apparition est progressive. Le coma est alors précédé d'une phase prémonitoire ou pré-coma ("impending coma") dont les signes sont parfois si insidieux qu'ils peuvent échapper longtemps à l'attention (Adams).

Leur ensemble constitue cependant une véritable symptomatologie d'alarme dont : les troubles psychiques, les troubles moteurs et les altérations du tracé électro-encéphalographique sont les principaux éléments (-2-3-22-185-).

Les troubles de la conscience

Apathie, marasme, ralentissement intellectuel sont les premiers signes, bientôt suivis d'une somnolence diurne - accompagnée ou non d'insomnie nocturne - dans laquelle le malade sombre peu à peu. Parfois il se plaint d'être fatigué, épuisé; cherche à lutter contre l'assoupissement qui l'envahit; le plus souvent il assiste, indifférent, à l'aggravation de son état.

Des troubles du comportement apparaissent à ce stade : il néglige les soins d'hygiène élémentaire, recommence inlassablement à ordonner les draps de son lit ou à ranger le contenu de sa table de nuit, urine au milieu de sa chambre, etc...

Des phases d'irritabilité et d'agitation, surtout nocturnes, viennent parfois sortir le malade de sa léthargie, motivant la prescription de sédatifs divers qui peut-être vont précipiter l'apparition du coma.

Rarement des manifestations violentes prenant l'allure de véritables crises d'excitation maniaque, ont pu être constatées. Ces crises, comme les crises convulsives, paraissent appartenir plus particulièrement à l'atrophie jaune aigu (Walshe).

Ces signes contingents ne font que traduire le trouble psychique essentiel et toujours présent (-2-3-) qui domine toute cette période : la confusion mentale.

Celle-ci se manifeste souvent par une désorientation dans le temps et dans l'espace qu'il est habituellement facile de mettre en évidence par des questions simples : le sujet ne sait où il se trouve, ne peut se rappeler la date, ne reconnaît pas son entourage, etc...; parfois il faut cependant recourir à des tests plus

précis pour la faire apparaître, tant une remarquable conservation de la mémoire immédiate peut, au moins au début, faire illusion (Adams).

La durée de cette période est très variable; parfois réduite à quelques heures. On l'a vue se prolonger plusieurs semaines; 28 jours dans un cas de Gabuzda; 49 dans un autre rapporté par Adams. Les signes du pré-coma peuvent régresser spontanément (nous reviendrons sur ces cas de "torpeur épisodique" décrits particulièrement chez les cirrhotiques); habituellement les troubles de la conscience s'aggravent en quelques jours, en même temps que la torpeur qui bientôt fait place au coma confirmé.

Les troubles moteurs

Très souvent dès ce stade existent des troubles de la contraction musculaire qui se traduisent par l'apparition de mouvements involontaires déjà signalés Frerichs (-75-) dont Adams et Foley ont récemment donné une excellente description (-2-3-72-) : les membres supérieurs étant placés bras tendus, mains en pronation, doigts écartés, apparaissent soit d'emblée, soit seulement après que cette position ait été maintenue un moment, une série de mouvements combinés de latéralité et de flexion-extension des doigts au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes.

Ces mouvements rapides (un à deux par seconde, parfois plus), non rythmés, asymétriques, déterminent une sorte de battement des doigts (flapping tremor) dont l'amplitude atteint souvent quelques centimètres. Ils procèdent par salves que séparent des intervalles plus ou moins longs pendant lesquels ils disparaissent complètement. Ils s'étendent souvent au poignet et même - mais seulement dans les formes sévères - au coude et à l'épaule, pouvant alors interdire tout geste coordonné, empêchant par exemple le malade de s'alimenter seul. Un tremblement des doigts menu et rapide les accompagne souvent.

Le phénomène n'est d'ailleurs pas localisé aux membres supérieurs où il prédomine cependant, mais diffus. Il peut, en effet, affecter les membres inférieurs où il se traduit, lorsque la jambe tendue est soulevée au-dessus du plan du lit, pied fléchi, par des mouvements involontaires de flexion-extension de la cheville, du genou et même de la hanche. Il peut, plus exceptionnellement, intéresser les muscles de la face où on le fait apparaître, après occlusion forcée des paupières, par rétraction des coins de la bouche ou encore après protrusion de la langue.

Ainsi l'anomalie de la contraction musculaire disparaît au repos et ne peut être mise en évidence que lorsque subsiste un certain contrôle de la motilité volontaire, on conçoit qu'elle s'efface quand s'aggrave le coma. C'est par contre un signe précoce : apparaissant très souvent dès le début de l'affection, elle peut en être le premier symptôme. C'est encore un signe durable : on l'a vue, dans certaines formes régressives, persister longtemps après la disparition des troubles psychiques.

En somme, cette trémulation musculaire bien que ni constante, ni spécifique (puisqu'on l'a observée également dans quelques cas de coma urémique, hypokaliémique, anoxémique) peut, chez un malade atteint d'une affection hépatique, être considérée comme l'un des signes les plus précieux et les plus caractéristiques de l'imminence d'un coma hépatique.

Autres signes neurologiques

Aucun n'a l'importance et la fréquence de ceux que nous venons de décrire. Il n'est pas rare cependant de trouver, dès ce stade, un certain degré de rigidité musculaire associé à quelques signes pyramidaux : clonus rotulien, babinski bilatéral, celui-ci plus fréquent (20 % des cas pour Adams) et plus précoce (-185-) que celui-là. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux ou vifs, l'incontinence sphinctérienne fréquente.

La dysarthrie a également été signalée. Mais elle n'a rien de bien caractéristique et ne se distingue guère de celle de l'imprégnation éthylique banale. L'élocution, lente et laborieuse, n'est en tout cas ni scandée ni explosive; et si l'association à cette dysarthrie d'une certaine inexpressivité de la face, des tremblements et des troubles du tonus que nous décrirons plus loin ébauche un syndrome extra-pyramidal, il est bien évident que cette séméiologie ne rappelle en rien le faciès figé, le tremblement, les contractures du Parkinson et qu'il est excessif de parler, comme on l'a fait, d'un véritable "aspect parkinsonien" (Stokes -175-)

Les altérations de l'électroencéphalogramme.

Bien que Gaustad, Laake et d'autres aient signalé des modifications de l'électroencéphalogramme dans le coma hépatique, ce sont surtout les travaux de Adams, Foley et Watson (-2-3-72-) qui ont permis de fixer de façon sans doute définitive les perturbations des tracés que l'on observe avec une très grande fréquence au cours de l'affection.

N'ayant pu, nous-même , pratiquer ces investigations que dans quelques cas et dans des conditions techniques imparfaites, nous nous contenterons de faire état de leurs résultats :

Dès le début du pré-coma s'inscrivent sur le tracé des bouffées d'ondes lentes, assimilables à des ondes delta, de haut voltage, bilatérales synchrones et symétriques, au rythme de une et demi à trois par seconde. Ces bouffées paroxystiques interfèrent avec un rythme de base relativement normal (ondes alpha).

Ces perturbations sont au début limitées aux zones frontales ou centrales. Elles deviennent ensuite plus fréquentes à mesure qu'augmente le trouble de la conscience et finissent par s'étendre à toutes les dérivations, si bien qu'elles effacent totalement, aux stades ultimes, le tracé d'activité normale.

De telles altérations des tracés sont d'une constance remarquable : (Adams et Foley se basant sur 46 tracés pratiqués au cours de 25 comas, les retrouvent chez 22 malades). Dans certains cas cependant les ondes delta peuvent manquer et le tracé ne comporte plus que quelques ondes lentes réparties au hasard sur les différentes dérivations.

Ces anomalies sont-elles spéciales au coma hépatique ? Elles manquent toujours au cours des insuffisances hépatiques sévères sans coma; elles disparaissent parallèlement au trouble de la conscience quand celui-ci est réversible (Laake -105- les a cependant vues lui survivre quelque peu).

Elles sont absentes dans la plupart des autres comas. Cependant si l'on peut leur accorder une certaine spécificité, on ne peut en faire un signe pathognomonique du coma hépatique : on a pu, occasionnellement, enregistrer des tracés similaires au cours d'autres comas d'origine endogène.

II - Le Coma

=====

Il peut être l'aboutissant d'une phase prolongée de pré-coma au cours de laquelle la torpeur s'est progressivement accentuée. Il peut également, il faut y insister, survenir brutalement, sans phase prémonitoire ou presque, chez un malade maintenu jusque là en apparent équilibre. Il est alors souvent provoqué par une infection, une hémorragie, une faute thérapeutique par exemple.

C'est habituellement un coma carus : le malade allongé, immobile, a l'aspect d'un sujet soumis à une anesthésie profonde, il est insensible aux différents stimuli. Nous n'avons guère rencontré ces attitudes particulières, membres inférieurs fléchis, genoux ramenés contre l'abdomen, que décrit Walshe et qui lui imprimeraient un aspect assez particulier (-185-).

Dans quelques cas cependant, le coma paraît moins profond, s'accompagne de plaintes, de hoquets, de vomissements, de mouvements choreiformes, de convulsions localisées (-185-) et de mouvements de latéralité de la tête (cf. nos observations : Ler... n°21 et Hal... n°24).

Mais ces signes nous paraissent assez rares et peut-être plus particuliers à l'hépatite maligne : dans la très grande majorité des cas, la perte de conscience domine ou résume d'autant plus le tableau que le syndrome hémorragique, l'apparition d'un subictère ou les variations d'un ictère préexistant - autres signes classiques de la grande défaillance hépatique - peuvent manquer ou sont au deuxième plan.

La respiration calme, ample, régulière, souvent bruyante, prend parfois (-112-) - peut-être du fait de l'acidose métabolique - le rythme de Kussmaul; celui de Cheynes-Stokes est plus rarement noté. Ces anomalies du rythme respiratoire n'ont d'ailleurs rien de bien spécifique : il nous paraît plus important de savoir reconnaître l'odeur spéciale de l'haleine, qualifiée de fétidité hépatique (feter hepaticus). Ce dernier signe mérite d'être plus longuement décrit.

Ce n'est pas que sa description soit récente : on le trouve mentionné dans un travail d'Horaczek de 1843; Libert le redécrit en 1921; Fichler l'observe dans l'ictère catarrhal et dans certaines cirrhoses; Eppinger le croit propre aux atrophies aiguës; Watson le retrouve au cours d'ictères graves toxiques provoqués par la sulfaminamide; Lichtman le compare à l'odeur dégagée par le tissu hépatique en décomposition. Tout récemment enfin, Davidson (-50-), d'une part, Butt et Mason (-22-), d'autre part, en font une étude détaillée et cherchent à en isoler le substrat chimique.

Ce n'est pas non plus qu'il soit caractéristique du coma, ni même d'une affection hépatique quelconque en évolution, puisqu'il a pu être signalé occasionnellement dans trois cas de cancer de l'estomac dont un seul comportait une métastase hépatique (-22-) et même chez quelques sujets indemnes cliniquement et biologiquement de tout signe d'insuffisance hépatique. Mais ces faits restent exceptionnels. Ce qui n'est pas rare par contre, c'est d'en

noter l'apparition et parfois la persistance au cours d'affections hépatiques sans gravité immédiate : cirrhoses, hépatites chroniques. Ainsi Butt, dans un travail récent portant sur 111 cas de "fœtor", constate qu'il est deux fois plus fréquent dans les ictères hépato-cellulaires que dans les obstructions, que son apparition peut être sans rapport avec l'intensité de l'ictère mesurée par le taux de la bilirubinémie ou son ancienneté; qu'elle est loin d'indiquer toujours une aggravation dont ne témoignent souvent ni la clinique, ni la biologie, ni l'évolution ultérieure.

Cependant, le fait qu'il ne soit pas l'apanage exclusif de la grande défaillance hépatique n'enlève rien à la valeur sémiologique de ce symptôme qui demande à être recherché au même titre, par exemple, que l'odeur "acétonomique" de l'haleine diabétique.

Cette fétidité hépatique consiste en une odeur désagréable de l'haleine, odeur aigrelette, âcre, "foie de porc frais", rappelant celle d'un fruit pelé, odeur d'amine, disent les auteurs.

Souvent à peine perceptible, elle est parfois si intense qu'elle frappe à distance du malade. Les urines, les vomissements en sont également imprégnés.

Ce signe est, selon les auteurs anglo-saxons, presque toujours présent dès le stade de pré-coma. Il est constant pendant le coma. Il ne paraît pas augmenter à la phase terminale. En cas de guérison, l'évolution en est capricieuse : souvent il disparaît, parfois au contraire il subsiste pendant des mois, comme s'il témoignait de l'atteinte durable d'une certaine fonction hépatique (Butt).

On a, bien entendu, cherché à isoler dans le sang, les urines et l'air expiré le substratum chimique de la fétidité. Ces recherches n'ont pas jusqu'ici abouti. Davidson en fait un mercaptan. Butt compare l'odeur du produit partiellement purifié, qu'il a réussi à obtenir, à celle de l'alphaméthyl-pipéridine.

Coma profond, fétidité hépatique de l'haleine restent les signes dominants du coma hépatique : en effet, la température reste normale, en dehors d'une infection déclenchante que son élévation doit toujours faire soupçonner; la diurèse souvent basse peut n'être pas affectée; le pouls et la tension artérielle sont inchangés et le resteront jusqu'au bout. Telle est du moins la conception classique.

En fait, de véritables collapsus cardio-vasculaires accompagnés d'oligurie ou d'anurie peuvent survenir (-94-135-) qu'il importe de dépister au même titre que l'apparition de signes de "déshydratation", hypotonie des globes oculaires, sécheresse de la peau qui garde le pli, car d'importantes indications thérapeutiques peuvent en découler.

Les signes neurologiques objectifs

Troubles moteurs : le battement des doigts, la trémulation musculaire ont souvent disparu à ce stade, ou bien ne peuvent plus être mis en évidence.

La mobilisation passive des membres fait, par contre, souvent apparaître :

Des troubles du tonus musculaire. Il s'agit d'un enraidissement musculaire labile - frappant aussi bien les muscles extenseurs que fléchisseurs - qui augmente lorsqu'on cherche à vaincre sa résistance.

Souvent cet enraidissement coexiste avec la persévération des attitudes passives (Adams -2-3- Tardieu -176-) qui est cependant plus rare. Prédominant aux membres, il peut affecter suffisamment les muscles de la nuque pour en imposer pour un syndrome méningé, bien qu'il frappe aussi bien, au cou comme aux membres, la flexion que l'extension. L'intensité de ce trouble du tonus est variable : parfois évident (état "catatonique") il est souvent à peine marqué; il est surtout transitoire et tend à disparaître pour faire place à la flaccidité à mesure qu'augmente la profondeur du coma.

La constatation d'une contracture méningée authentique n'est pas exceptionnelle. Ce syndrome méningé s'accompagne alors de modifications bio-chimiques du liquide céphalo-rachidien qu'a particulièrement étudiées Fiessinger (-68-).

Les modifications des réflexes sont aussi inconstantes et variables. Les réflexes ostéo-tendineux, normaux au début, tendent ensuite à s'abolir. Le signe de Babinski est très fréquent. Bien étudié par Walshe ce signe est présent à un moment quelconque de l'évolution, dans plus de 3/4 des cas (-2-3-). Chez un malade d'Adams (-3-) il apparut chaque fois, au cours des 14 épisodes de coma hépatique que présenta ce malade, pour disparaître avec le retour du psychisme à la normale. Moins fréquent, le signe d'Hoffmann évolue de semblable façon.

Remarquons que ces signes : abolition des réflexes ostéo-tendineux, signe de Babinski, signe d'Hoffmann sont unilatéraux ou à prédominance unilatérale dans près d'un quart des cas (Adams). Ils peuvent ainsi en imposer pour une lésion unilatérale en foyer dont l'autopsie n'apporte à peu près jamais la preuve. Une malade du Docteur Caroli, atteinte de cirrhose éthylique, présenta ainsi, au cours de 5 comas successifs, un syndrome pseudo-hémiplégique à rechutes qui fit porter à tort un diagnostic d'hématome dure-mérien qu'infirmait l'autopsie.

Les réflexes cutanés-abdominaux sont le plus souvent sans valeur du fait de la distension abdominale et de l'œdème de la paroi.

Un réflexe de préhension (grasping reflex) est, comme chez le nourrisson ou dans les tumeurs du lobe frontal, retrouvé dans près de la moitié des cas : la main du malade se serre aussitôt sur l'objet placé dans sa paume. Il s'y associe souvent un réflexe de succion.

Cependant, tous ces signes n'ont rien de bien spécifique : les mêmes troubles du tonus associés à un signe de Babinski bilatéral, à un réflexe de préhension et à des troubles légers de la déglutition, ont été indifféremment trouvés par Tardieu (-176-) dans les comas urémiques et hépatiques; peut-être sont-ils, pense cet auteur, communs à tous les comas parvenus à un certain stade de leur évolution : "il est important de savoir qu'un signe de Babinski bilatéral peut n'avoir pas de signification précise chez un malade présentant des troubles de la conscience un peu accentués" (Thèse de Tardieu, p.97).

Conclusion =====

Le syndrome neurologique constitue l'essentiel du tableau clinique que nous venons de décrire : le reste de l'examen est habituellement négatif.

Mais la plupart des signes de ce syndrome : rigidité, clonus, signe de Babinski, grasping, etc... sont transitoires et ne s'observent qu'à la phase de pré-coma ou quand le trouble de la conscience n'est pas trop profond. Ils disparaissent ensuite ou n'apparaissent jamais si le coma est brutal : on est alors en présence d'un coma carus, calme, flaccide, avec abolition de tous les réflexes et, somme toute, sans signes particuliers.

ETUDE BIOLOGIQUE

Nous ne ferons ici qu'énumérer les principales altérations biologiques constatées dans le coma hépatique, nous réservant d'en reprendre l'étude détaillée - et d'en discuter l'interprétation - au cours des chapitres suivants.

- 1) Les épreuves de laboratoire classiques, si elles témoignent habituellement d'une insuffisance hépatique sévère, n'apportent aucun élément qui soit propre à l'état comateux et il n'est guère possible, de l'avis de tous les auteurs, de tirer un argument de pronostic quelconque de leurs perturbations (28-30-98-134-185-189) .

Nos résultats ne font que confirmer cette notion; nous avons étudié, avant l'apparition du coma, chez presque tous nos malades : le cholestérol total et estérifié, les lipides totaux, le taux de prothrombine, l'épreuve d'élimination de la B.S.P. dans le sang, les tests de floculation et l'électrophorégramme.

Ces examens ont pu être refaits en plein coma chez la moitié d'entre eux environ : l'apparition des troubles de la conscience ne s'est traduite par aucune modification significative de ces tests .

Seules font peut-être exception - mais seulement, semble-t-il, au cours de l'évolution des hépatites malignes - la chute du cholestérol total, de sa fraction estérifiée et des lipides totaux (30-42-112); la chute du taux de prothrombine, ou mieux du taux de proaccéléline, dont Alagille, Hartmann et Fauvert ont récemment montré l'intérêt pronostic (4); enfin certaines altérations du protéinogramme et du lipoprotéinogramme sur lesquelles Bizerte, Charbonnier et Guerrin ont attiré l'attention (17) .

- 2) Les perturbations des Electrolytes du sang ont fait l'objet de travaux considérables depuis que Snell et Butt (170) ont, parmi les premiers, signalé avoir constaté un abaissement du sodium et du potassium plasmatiques dans leurs observations .

Eisenmenger (61), Amatuzio (5) Schwartz (161), Karl (98), Carfagno (30) et bien d'autres ont montré la fréquence de

ces troubles tout en insistant sur leur variabilité - ils peuvent affecter le chlore, le sodium (61-161), le potassium (8), le calcium (30), le magnésium (5) et le phosphore (5) - et en soulignant les difficultés de leur interprétation .

Mais la plupart de ces auteurs, avec Walshe (185), renoncent à établir une relation quelconque entre le degré ou la qualité des déficits électrolytiques et l'intensité des troubles neurologiques observés .

- 3) L'acidose : reconnue par Marcel Labbé et Bith (106) en 1912, l'acidose est habituelle . Sauf cas particulier (Carfagnano, Decourt (52)), elle est d'ordinaire modérée : abaissée dans 21 des 23 comas où nous l'avons mesurée, la réserve alcaline n'a jamais été inférieure à 30 volumes, la moyenne se situant autour de 40 volumes .

La chute de la réserve alcaline ne paraît pas en corrélation avec l'intensité des troubles neurologiques .

Il semble établi que cette acidose relève d'un trouble du métabolisme intermédiaire des glucides (5-170), l'élimination des acides organiques formés n'étant plus assurée par le foie défaillant : Seligson (22-163), en prélevant directement le sang efférent du foie par cathétérisme des veines sus hépatiques a pu montrer une augmentation considérable du taux des acides α céto-glutarique, lactique et pyruvique dans les échantillons prélevés chez des malades en grande insuffisance hépatique .

Amatuzio (5) a retrouvé cette élévation dans le sang périphérique de 12 comas hépatiques . L'augmentation de ces mêmes acides dans le liquide céphalo-rachidien serait moins constante et moins significative .

Quant à l'hypoglycémie, conséquence classique de l'hépatotomie expérimentale (Bellman et Mann, 1924), elle ne paraît - 2 cas de Decourt (52-53) mis à part - ni constante, ni même fréquente dans le coma hépatique (112-134-170).

Ces données concordent avec nos résultats puisque la glycémie dosée chez 6 malades n'a jamais été inférieure à 0,97 g % tandis qu'elle s'élevait dans 2 cas à 1,37 g (obs. n° 28) et 1,54 g (obs. n° 25) .

4) Les troubles du métabolisme azoté, préoccupation dominante des travaux actuelsn avaient attiré l'attention de longue date puisque Gilbert et Carnot ont, dès 1902, proposé une épreuve fonctionnelle basée sur l'étude de l'ammoniémie provoquée .

a) L'urée sanguine et l'azote total non protéique sont théoriquement abaissés au cours du syndrome biologique de défaillance hépatique pure . La littérature compte même une observation, restée isolée, où il fut impossible de déceler la moindre trace d'urée dans le sang (22).

Mais cette chute du taux de l'urée sanguine, qu'il faut sans doute rapprocher de celle que détermine l'hépatotomie expérimentale, est loin d'être la règle : L'Hénoret (112), Eisenmenger (61), Nelson (135), et Walshe (185) rapportent des comas où fut observée une azotémie notable . Une telle azotémie, variant entre 0,50 g et 1,65 g par litre, existait dans 13 de nos cas.

Nous reviendrons plus loin sur les problèmes que pose la constatation d'un symptôme aussi insolite dans la grande insuffisance hépatique .

b) L'élévation des autres fractions azotées du sang, démontrée sur le plan expérimental, a fait et fait encore l'objet de quantité de travaux .

L'azote polypeptidique et l'azote ammoniacal ont ainsi été particulièrement étudiés dans l'espoir que leurs variations non seulement objectiveraient la déchéance des fonctions cataboliques du foie, mais permettraient de surcroît de saisir le chaînon biochimique capable de représenter le lien entre cette déchéance et les troubles de la conscience qui l'accompagnent .

Fiessinger et Michaux (68), Decourt et Guillaumin (53) ont montré l'existence dans l'insuffisance hépatique grave d'une hyperpolypeptidémie dont Chabrol et Sallét(42) devaient préciser la valeur pronostique .

Labbé et Bith (106), Stadie et Van Slyke (172), Tardieu (176) s'attachaient de leur côté à l'étude des acides aminés dont la chromatographie sur papier permettait à Dent et Walshe (58), Cachin, Durlach et Blass (26), d'aborder l'étude qualitative.

- c) Cependant c'est sur les anomalies du métabolisme de l'ammonium que portent la plupart des recherches actuelles . Nous reviendrons longuement sur cette importante question en abordant le problème de la pathogénie du coma hépatique .

oOo

../...

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

N'apportant avec nos observations aucun document valable d'anatomie pathologique cérébrale, nous nous contenterons de rappeler brièvement l'état actuel de cette question :

- toutes lésions en foyer à type de ramollissement ou d'hémorragie cérébrale, signalées par différents auteurs (2-10-105), sont intercurrentes et doivent être attribuées à l'athérosclérose cérébrale si fréquente chez ces malades d'âge souvent avancé. Tout au plus le collapsus vasculaire qui accompagne certains comas et les troubles de la crase sanguine habituels à l'insuffisance hépatique grave peuvent-ils être invoqués comme des causes favorisantes de ces lésions (185).
- les travaux les plus récents ne font que confirmer une notion admise depuis Rokitanski : il n'existe aucune lésion histologique cérébrale spécifique capable d'expliquer les troubles neurologiques du coma hépatique.

Tardieu (176), Docourt, Yvan Bertrand et l'Hénoret (52-53-112) ont cependant décrit un oedème et des altérations oligogliales prédominant au niveau du pédoncule cérébral, particulièrement de la substance grise entourant l'aqueduc de Sylvius.

De leur côté, Insabato, puis Scherer, ont décrit des lésions macrogliales dont l'étude a récemment été reprise par Adams et Foly (2-3-72) :

Il s'agit d'une hyperplasie diffuse des cellules astrocytaires qui intéresse plus particulièrement le cortex cérébral, le Thalamus, les noyaux lenticulaires et dentelés, le noyau rouge et les autres noyaux de la substance grise du tronc cérébral.

Cette hyperplasie, caractérisée par une augmentation du nombre et de la taille des astrocytes dont les noyaux hypertrophiques, clarifiés, prennent un aspect bulleux, est pratiquement la seule lésion histologique : les structures parenchymateuses sont peu ou pas altérées.

Mais ces lésions histologiques, que ce soient l'œdème cérébral décrit par Decourt ou les altérations macrogliales observées par Adams - et dont Baker a d'ailleurs fait le procès (10) - ne sauraient rendre compte des symptômes neurologiques du coma hépatique. Elles seraient plutôt le témoin d'une atteinte "toxique" des centres nerveux dont l'agent éventuel reste à déterminer. On s'expliquerait ainsi leur absence de spécificité.

Ces notions soulignent l'importance des facteurs biochimiques dans le problème pathogénique posé par le coma hépatique, problème que nous allons aborder maintenant.

oOo

P A T H O G E N I E

La variabilité et l'instabilité des signes cliniques, leur réversibilité sans séquelle en cas de guérison, l'intégrité au moins apparente du cerveau lors des autopsies sont autant de raisons de faire du coma hépatique un coma toxique et d'expliquer son syndrome neurologique par l'effet de quelque perturbation biochimique directement liée à la défaillance fonctionnelle du foie.

Bien que, parmi tous les troubles susceptibles d'être provoqués par une telle défaillance, il n'en soit guère dont le rôle n'ait été invoqué, c'est au dérèglement du métabolisme azoté qu'est habituellement attribué le rôle essentiel.

I - Le coma hépatique est-il assimilable à une intoxication de la cellule cérébrale par les dérivés nitrés que l'organisme n'est plus en mesure d'éliminer ?

Les acides aminés libérés par l'hydrolyse des protides complexes alimentaires sont normalement désaminés en leurs acides alpha cétoniques avec libération de radicaux Am. qui sont éliminés au cours de l'uréogénèse : le foie régissant les étapes essentielles de ce catabolisme, il était logique de penser que les troubles observés au cours de la grande insuffisance hépatique étaient dus à l'accumulation dans l'organisme d'acides aminés, de radicaux ammonium ou de tout autre catabolite.

La toxicité cérébrale des acides aminés (Council of Pharmacy and Chemistry, 1948) et de l'ion Am. (Krebs 1935 - 101-102 - Richter et Davson, 1950 -153- Weilmalherbe, 1950 -190-) étant amplement démontrée, nous allons passer en revue les données expérimentales et cliniques qui ont conduit à invoquer leur intervention dans la grande insuffisance hépatique.

A.- Données expérimentales

=====

I - Expérimentation animale

Deux types d'expériences susceptibles de reproduire, dans une certaine mesure, les signes cliniques et biologiques du coma

hépatique ont été réalisés chez l'animal : ce sont l'hépatectomie totale et la fistule d'Eck, cette dernière destinée à mettre le foie hors circuit en dérivant dans la veine cave inférieure le sang provenant du territoire portal.

- L'hépatectomie totale, réalisée par Mann (-118-119-120) chez le chien, déclenche deux types d'accident; les premiers d'apparition précoce, faits de convulsions répétées qui entraînent en quelques heures la mort en hypoglycémie si une perfusion de sérum glucosé n'est pas instituée; les seconds, plus tardifs, faits d'un coma à rechute que n'empêche pas l'injection de glucose, s'accompagnent d'une baisse du taux de l'urée sanguine avec augmentation terminale de l'amino-acidémie et finissent par entraîner la mort après quelques jours. L'injection de glycine ou d'alanine aggrave ce coma et raccourcit la survie.

- La fistule d'Eck a été utilisée par de nombreux expérimentateurs. Fisher, l'un des premiers, montra que les accidents provoqués par elle chez le chien ne sont pas liés à l'hypoglycémie mais à l'absorption de viande : c'est "l'intoxication carnée" (meat intoxication).

Rappaport, 1950 (-157-) puis Giges, 1951 (-81-) ont récemment utilisé cette technique en lui associant dans un deuxième temps (pour permettre le développement de la circulation collatérale) la ligature de l'artère hépatique. Ils déterminent ainsi un coma dont les signes cliniques et électroencéphalographiques sont voisins de ceux du coma hépatique.

Riddel, 1954 (-156-) montre à son tour que l'absorption de sels d'ammonium, d'urée ou de viande provoque, chez le chien porteur d'une fistule d'Eck, un coma avec syndrome ataxique, précédé de l'augmentation de l'ammonium sanguin périphérique.

Tous ces auteurs constatent que les comas expérimentaux s'accompagnent de libération dans le sang de produits toxiques capables d'agir directement sur le système nerveux central. Il s'agirait de fractions azotées provenant soit du foie autolysé soit du tybe digestif.

a) Rôle de l'autolyse hépatique

C'est la vieille théorie de Frerichs, maintes fois reprise depuis. Une expérience bien connue de Mason et Davidson (1924) a contribué à la répandre : ces auteurs provoquent la mort d'un chien en 16 heures en plaçant un fragment de foie dans sa cavité péritonéale. Ils constatent une augmentation terminale de l'amino-acidémie.

Une autre constatation expérimentale (Mann) s'inscrit dans le même sens : la double ligature de la veine porte et de l'artère hépatique d'un chien porteur d'une fistule d'Eck entraîne la mort dans des délais deux fois moins rapides que celle de l'artère hépatique seule, car les produits de l'autolyse hépatique, dit Mann, pénètrent plus rapidement dans la circulation générale quand la veine porte est respectée.

Spence et Ogilvie (-171-) puis Heyd (-91-) reprennent à leur tour cette théorie qui trouve encore des partisans.

Mais s'agit-il bien d'une autolyse ? On peut penser, comme le fait remarquer Jiminez Diaz (-96-), que la pullulation microbienne dans le foie n'est pas étrangère aux phénomènes observés. C'est ainsi que Rappaport et surtout Giges constatent au cours de leurs expériences que l'administration d'antibiotiques à forte dose est nécessaire à la survie de leurs animaux. Quand cette précaution n'est pas prise on observe des septicémies à clostridia et surtout des lésions de nécrose massive du parenchyme hépatique à type de gangrène gazeuse (Markowitz -122-).

Peut-être ces constatations expérimentales sont-elles à rapprocher, dans une certaine mesure, des conceptions thérapeutiques prônées en France par Chabrol qui a longuement insisté sur la nécessité d'une antibiothérapie prolongée au cours des insuffisances hépatiques graves.

b) Rôle de produits toxiques provenant du tube digestif

Les catabolites anormaux peuvent provenir non pas du foie en autolyse mais bien de la lumière intestinale. Ils trouveraient leur source dans la dégradation incomplète des protides alimentaires par la flore intestinale protéolytique et gagneraient la grande circulation, soit directement du fait de la suppression du barrage hépatique, soit par les shunts porto-caves dus, en cas d'hypertension portale, au développement de la circulation collatérale .

Balo et Korpassy (-11-), après Fisher, décrivent sous le nom d'"intoxication carnée" les accidents provoqués chez le chien par une alimentation faite exclusivement de viande maigre. Ils provoquent ainsi une "encéphalopathie non suppurative" dont les lésions prédominent au niveau des noyaux gris centraux. La suppression de la viande suffit à faire disparaître tous les troubles.

De telles lésions cérébrales ne sont cependant pas observées dans les cirrhoses ou chez les malades porteurs de shunts porto-caves chirurgicaux.

Luché, en 1944 (-114-), Stocks, en 1945 (-175-), Baker, en 1948 (-10-) observent des faits du même ordre.

Rappaport(-149-) ne peut maintenir ses chiens en survie qu'avec un régime sans protides : l'absorption de viande provoque en effet un coma rapidement mortel avec dénutrition.

Ainsi un certain nombre d'arguments expérimentaux plaident en faveur d'une intoxication par les produits de dégradation des protides alimentaires, notion qui n'est pas sans analogie avec certaines constatations cliniques sur lesquelles nous reviendrons.

Que leur origine soit digestive ou hépatique, les produits toxiques incriminés proviennent du catabolisme protéique que le foie n'est plus en mesure d'assurer normalement. Rappaport, comme Mann, trouve une hyperaminoacidémie chez ses animaux d'expérience. On a vu d'autre part que la perfusion d'acides aminés entraîne l'aggravation immédiate du coma (-119-).

L'élévation du taux de l'ammonium libéré lors de la formation des acides alpha cétoniques est-elle donc directement en cause dans la genèse des troubles psychiques ?

Bien qu'une telle hyperammoniémie ait été dûment constatée par Giges et Riddel, il semble difficile de l'affirmer : Bollman (-19-22-) lui-même, qui trouve cependant chez ses animaux d'expérience une élévation de l'ammonium sanguin susceptible d'atteindre 5 fois le chiffre normal, pense que le coma du chien hépatectomisé n'est nullement assimilable au coma par hyperammoniémie provoquée.

II - Expérimentation humaine

Des conditions anatomo-pathologiques voisines de celles réalisées par la fistule d'Eck ont permis, chez l'homme même, de faire certaines constatations expérimentales qui peuvent être rapprochées des faits observés sur l'animal.

a) Coma provoqué chez les cirrhotiques

Comme le remarque Van Culaert (-37-38-39-), la circulation collatérale porto-cave développée chez les cirrhotiques par l'hypertension portale dérive une importante partie du sang porte dans le sang cave, sans passage par le barrage hépatique. De ce point de vue, les cirrhoses peuvent en quelque sorte être assimilées à des fistules d'Eck. Telle est du moins l'explication que donnent certains auteurs des faits suivants :

- L'ingestion de composés ammoniés provoque, chez les cirrhotiques, un coma voisin du coma hépatique. La première constatation de ce phénomène fut purement fortuite : Van Caulaert et Deviller, 1933 (-37-), administrant un gramme de chlorure d'ammonium, per os et par jour, à une malade atteinte de cirrhose de Laennec, s'aperçurent que cette malade semblait quelques heures plus tard dans un coma accompagné d'agitation et de signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire qui s'aggravait dans la soirée pour s'estomper progressivement au cours de la nuit jusqu'à une nouvelle prise de chlorure d'ammonium.

- Des phénomènes identiques furent reproduits par Fuld avec du lactate d'ammonium, par Kirk (-99-) avec du citrate d'ammonium et par Gaustad (-79-) avec de l'urée administrée oralement.

- Tout récemment, Phillips et Gabuzda (-140-), traitant 12 cirrhotiques avec des résines à cation ammoniacal, constatèrent que l'ingestion de 60 g. de résine par jour provoque elle aussi l'apparition des signes cliniques et électroencéphalographiques du pré-coma hépatique. Ces signes disparaissent en 24 à 48 heures dès l'arrêt des résines, ou lorsque des résines à ion hydrogène sont substituées aux résines ammoniées. Le chlorure d'ammonium, le citrate d'ammonium ou l'urée provoquent les mêmes troubles.

Fait plus important, ceux-ci peuvent être reproduits par le seul régime hyperprotidique : Cette constatation, d'une portée considérable, avait déjà été faite par Gaustad (-79-) qui provoquait une "hépatargie transitoire" chez un de ses malades par simple absorption de lait hyperprotidique. De son côté Cachera (-23-) rapporte l'observation d'un coma hépatique mortel qui parut provoqué, au cours d'une cirrhose décompensée, par l'administration, au moyen d'une sonde duodénale, de 60 grammes de protéoclysât par jour pendant 3 jours.

De tels faits conduisent à se demander si le régime hyperprotidique qui est l'une des règles d'or du traitement des cirrhoses, ne doit pas, malgré les services remarquables qu'il rend, être manié avec la plus grande prudence lorsqu'apparaissent les signes neurologiques du pré-coma.

b) Comas provoqués chez un malade porteur d'une fistule d'Eck chirurgicale

Des conditions anatomiques restées jusqu'ici à peu près uniques chez l'homme ont permis à Mc Dermott (-127-128-) de rapporter l'extraordinaire expérience suivante :

Un de ses malades, âgé de 69 ans, ayant du subir une pancréa-
tectomie totale pour cancer avec ablation de la veine porte et
implantation de la veine mésentérique supérieure dans la veine
cave inférieure, cet auteur put suivre les effets de l'authenti-
que fistule d'Eck ainsi réalisée.

Chez ce malade, 16 pré-comas ou comas résolutifs furent
observés en l'espace de 6 mois : ces comas épisodiques ("episodic
stupor") débutaient brusquement, s'accompagnaient de signes neuro-
logiques faits de rigidité des membres, hyperreflectivité ostéo-
tendineuse, grasping reflex, signe de Babinski, et d'altérations
électroencéphalographiques assimilables à celles qu'à décrites
Foley au cours du coma hépatique. Tous les signes cliniques ou
électroencéphalographiques disparaissaient après quelques jours
d'évolution, si bien que la guérison paraissait complète jusqu'au
coma suivant.

De tels désordres neurologiques purent ainsi être reproduits,
comme à volonté, chez ce malade par l'administration de chlorure
d'Am., d'urée, de résines ammoniées, ou par le seul régime hyper-
protidique. Ils disparurent complètement sous l'influence d'un
régime dépourvu de protides et d'un traitement sulfamidé visant
à réduire la flore intestinale protéolytique.

Tous ces comas - heureusement réversibles - provoqués expé-
rimentalement chez l'homme, ont conduit leurs auteurs à des
conclusions voisines :

Van Caulaert attribue les troubles observés à l'hyperammo-
niémie; Phillips (-140-) et Gabuzda (-76-), comme Kirk (-99-),
rejoignant les conclusions émises par Bollman, constatent bien
une augmentation de l'ammonium sanguin, mais le parallélisme
entre l'intensité des troubles psychiques et le degré de l'élé-
vation de l'Am. ne leur paraît pas assez étroit pour qu'on puisse
conclure à une relation de cause à effet.

Peut-être s'agit-il donc, pense Gaustad, d'un dérivé nitré
non encore identifié, comme en témoignerait l'augmentation de
l'azote non protéique du sang : la pathogénie du coma hépatique
rejoindrait ainsi celle du coma urémique dont le syndrome clini-
que est si voisin.

Mc Dermott enfin parvient à une conclusion voisine : la
"stupeur épisodique" qu'il assimile à l'intoxication carnée
apparaît en même temps que l'hyperammoniémie, mais persiste
souvent quelques heures ou quelques jours après le retour de

l'ammonium à un taux normal. L'hyperammoniémie n'est peut-être que le reflet d'une altération encore inconnue des mécanismes bio-chimiques du catabolisme azoté. En tout cas, cette perturbation du catabolisme azoté paraît bien être le seul dénominateur commun de tous ces comas expérimentaux : En effet, de l'avis unanime, l'hyponatrémie, l'hypopotassémie, l'acidose ne semblent jouer aucun rôle dans leur genèse.

En somme, les conditions d'un coma expérimental reproduisant, autant qu'il se peut, le coma hépatique sont réalisées quand sont réunis les facteurs suivants :

- Libération dans l'organisme de composés nitrés ou d'ammonium provenant soit de la dégradation des protéides alimentaires, soit de l'autolyse hépatique;

- Défaillance de l'uréogénèse hépatique qui empêche l'élimination des catabolites anormaux;

- Possibilité de pénétration directe de ces corps toxiques dans la circulation générale, soit par levée du barrage hépatique (hépatolyse), soit par shunt porte-cave (fistule d'Eck).

Faut-il donc généraliser et superposer aux deux types d'expériences que nous venons de voir, les deux types de coma hépatique observés en clinique : les comas de l'hépatite maligne à ceux de l'hépatéctomie expérimentale, les comas des cirrhotiques à ceux de la fistule d'Eck ?

B.- Données cliniques

=====

Quantité de constatations cliniques et biochimiques ont été recueillies qui incitent à admettre une telle conception. Il nous faut les énumérer maintenant :

Stadie et Van Slyke (-172-), dès 1920, signalent l'existence d'une augmentation des polypeptides dans le sang et les urines des malades atteints d'atrophie aiguë.

Mcguire et Krause (-130-), en 1934, font de l'hyperammoniémie un critère de l'insuffisance hépatique sévère.

Fiessinger et Michaux (-68-), empruntant à Puech et Cristol (-142-) leur technique de dosage comparatif du "double-azote" (azote polypeptidique / azote total non protéique), publient, en 1936, une importante étude des variations de l'azote polypeptidique dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des comas hépatiques, où ils montrent la fréquence de son augmentation.

C'est l'hyperpolypeptidorrachie qui leur paraît la plus significative car, disent-ils : "les échanges de polypeptides entre sang et liquide céphalo-rachidien n'obéissent pas à des lois constantes et régulières". L'azote non protéique, lui, ne varie pas. Un tel résultat les conduit à décrire une "méningite toxique polypeptidique" où le trouble humoral lié à la défaillance hépatique expliquerait à la fois le syndrome méningé et les autres troubles neurologiques du coma.

Tardieu (-176-) reprend dans sa thèse les travaux de Fiessinger mais ne trouve pas, par la méthode de l'"index-tyrosine", d'augmentation significative des polypeptides sanguins; ce qui le conduit à invoquer l'hyperammoniémie ou encore l'élévation d'une fraction azotée échappant à la mesure. L'existence d'une sensibilité individuelle - déjà suggérée par Fiessinger - expliquant que le parallélisme entre troubles biologiques et cliniques ne soit pas toujours absolu.

Tout récemment, Schwartz, Phillips, Gabuzda et Traeger (-161-178-) ont consacré une importante série de travaux aux dosages de l'"ammoniémie", par la méthode de Conway (-45-). Ils constatent que l'ammonium sanguin, déjà élevé dans les cirrhoses sans troubles neurologiques, peut atteindre un taux équivalent à cinq fois sa valeur normale dans les comas des cirrhotiques, les taux les plus élevés s'observant après hématémèse.

Mais, disent-ils, les grands écarts observés d'un coma à l'autre, la constatation dans près de la moitié des cas de coma d'un taux d'ammonium sensiblement voisin de celui des cirrhoses non accompagnées de troubles neurologiques, empêchent d'établir une relation précise entre hyperammoniémie et coma : dans ces conditions l'augmentation de l'ammonium sanguin, bien que dûment constatée, ne peut être tenue seule responsable des troubles mentaux.

Tel n'est pas l'avis de Riddel (-155-) qui, au terme d'un important travail consacré à l'étude comparative de l'ammoniémie et des troubles neurologiques, en vient à opposer deux sortes de comas : ceux qui s'accompagnent d'une hyperammoniémie considérable, d'autant plus élevée que les altérations encéphalographiques sont plus caractéristiques, et ceux où les deux ordres de partur-

bations peuvent faire totalement défaut. Dans ce dernier cas une autre pathogénie du coma, par exemple un déséquilibre électrolytique, est en jeu. Nous reviendrons plus loin sur cette hypothèse très importante pour nous, car elle indique la voie d'une tentative de démembrement des comas hépatiques.

L'énumération assez fastidieuse qui précède a au moins le mérite de montrer qu'il est impossible, si l'on prend en bloc tous les comas présentés par les hépatiques, d'établir un parallélisme suffisant entre l'intensité des troubles de la conscience d'une part, et le degré des altérations biologiques (hyperammoniémie, hyperaminoacidémie) d'autre part, pour être autorisé à attribuer les premiers aux seconds.

Les suggestions faites par les auteurs cités ci-dessus pour expliquer cet échec peuvent se ramener aux deux hypothèses suivantes :

- ou bien les variations quantitatives de l'ammoniémie et de la polypeptidémie du sang périphérique ne traduisent pas exactement les perturbations qui se produisent au niveau même des cellules cérébrales;

- ou bien ces perturbations - et le trouble du catabolisme azoté qu'elles reflètent - ne sont spécifiques que de certains comas hépatiques et manquent dans d'autres types de coma dont le mécanisme est tout différent et qu'il convient de dissocier.

Première hypothèse.

C'est à Walshe (-185-) que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur l'intérêt des variations qualitatives - et non plus seulement quantitatives - des acides aminés au cours du coma hépatique. L'étude analytique des acides aminés du sang, des urines et du liquide céphalo-rachidien par chromatographie sur papier, selon la méthode mise au point par Dent (-55-56-57-) a permis de montrer l'importance singulière des variations isolées de l'un de ces acides aminés : l'acide glutamique, et de son amide, la glutamine.

Rôle de l'acide glutamique

L'acide glutamique occupe en effet une place privilégiée dans le métabolisme cérébral (Quastel et Wheatley, 1932 (-143-), Krebs, 1935 (-101-102-103-), Weil Malherbe, 1950 (-190-)). Au cours des trois réactions enzymatiques associées de désamination

oxydative, de transamination puis d'amidation qu'il y subit, il s'unit à l'ammonium intra-cellulaire pour former la glutamine qui doit donc être considérée comme la forme de transport et d'élimination de l'ammonium cérébral.

Outre ce rôle catabolique, essentiel si l'on tient compte de la sensibilité extrême des cellules cérébrales aux variations de l'ammonium, il joue un rôle énergétique appréciable puisqu'il est le seul acide aminé que puisse oxyder le cerveau, la déhydrogénase qui préside à la réaction paraissant spécifique (Bollman). L'acide glutamique paraît ainsi nécessaire à la "respiration" cellulaire cérébrale.

Toutefois, ce rôle énergétique est secondaire puisque normalement assuré par le glucose. De plus, le premier produit de dégradation fourni par sa désamination est l'acide alpha céto-glutarique, lui-même susceptible de se transformer en acide pyruvique. Ceci suggère que le trouble du catabolisme glutamique peut retentir sur celui des hydrates de carbone. Nous verrons plus loin l'intérêt de cette notion.

Dernière propriété : l'acide glutamique paraît être un élément régulateur de la perméabilité des membranes cellulaires au potassium.

Fort de ces notions, Walshe émet l'hypothèse qu'un trouble de l'utilisation cérébrale de l'acide glutamique ayant comme conséquence possible l'accumulation de l'ammonium, peut être en cause dans le coma hépatique. Ses arguments sont les suivants :

1°) L'analyse chromatographique des acides aminés, au cours des comas hépatiques, confirme l'importance des variations purement quantitatives : l'élévation globale de leur taux, considérable dans le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien des comas par atrophie aiguë, reste modérée ou nulle dans d'autres types de comas, particulièrement chez les cirrhotiques. Mais dans ces cas, la chromatographie révèle de grossières modifications qualitatives; l'anomalie la plus importante et la plus constante portant sur l'excès de glutamine.

2°) Le taux de l'acide glutamique a lui-même été trouvé augmenté dans quelques cas. Chez ces malades, c'est encore la chromatographie du liquide céphalo-rachidien qui a permis de déceler la présence, tout à fait inscrite, d'un sulfoxyde de méthionine dont Walsch (-181-182-183-) a montré qu'il était capable - du moins in vitro - de bloquer la formation de la glutamine, donc l'élimination de l'ammonium.

3°) Le traitement d'un certain nombre de comas par l'acide glutamique a permis à Walshe (-186-) et à certains auteurs après lui (Decourt -54-, Priest -141-) d'obtenir quelques spectaculaires regressions des troubles psychiques.

Et Walshe de conclure que le trouble de l'utilisation de l'acide glutamique, dont résulte le défaut d'élimination de l'ammonium, est probablement l'un des chaînons métaboliques essentiels du coma hépatique, chaînon que les méthodes de dosage purement quantitatives, employées dans le passé, n'avaient pas permis de détecter jusqu'ici.

Ces travaux qui marquent sans doute une étape importante dans la connaissance du métabolisme cérébral, ne nous paraissent cependant pas apporter la clé du problème biologique posé par le coma hépatique :

Tout d'abord une certaine incertitude persiste quant à l'interprétation du trouble du métabolisme de l'acide glutamique.

Y a-t-il défaut d'acide glutamique du fait des besoins accrus par l'excès d'ammonium formé ? Dans ce cas, comment comprendre qu'on l'ait parfois trouvé augmenté ?

Y a-t-il au contraire défaut d'utilisation de l'acide glutamique présent; mais alors comment s'explique l'augmentation quasi-constante de la glutamine formée ?

En tout cas, l'administration de chlorure d'ammonium aux cirrhotiques ne paraît pas déterminer, comme il serait logique de s'y attendre, d'augmentation notable de la glutaminémie (Seegmiller -165-)

Ensuite, l'existence d'un inhibiteur, le sulfoxyde de méthionine, dont Walshe lui-même admet qu'il peut s'agir d'un artefact chromatographique, est niée par la plupart des auteurs, par Bollman en particulier (-22-).

L'argument thérapeutique n'apporte qu'un appoint bien fragile. Weil Malherbe, le premier, pense que l'on ne peut inférer de l'action thérapeutique de l'acide glutamique à ses propriétés physiologiques. L'efficacité de ce traitement est d'ailleurs loin d'avoir été vérifiée par la suite : Gabuzda, entre autres, n'obtient aucun résultat sur 28 comas traités.

Enfin, l'argument le plus solide à l'appui de la thèse de Walshe aurait été la constatation d'un parallélisme étroit entre glutaminémie et troubles psychiques. Mais il n'en est rien, du moins si l'on veut en croire Seegmiller (-165-) dont les travaux paraissent montrer, au contraire, que c'est encore l'ammoniémie qui rend le plus fidèlement compte de l'intensité des troubles neurologiques.

Nos propres observations cadrent avec les conclusions de Seegmiller puisque la glutéminémie, dosée 8 fois, a varié de 9 mg. pour 100, taux strictement normal à 68 mg., c'est-à-dire plus de 6 fois ce taux : les écarts de la glutaminémie paraissent en rin de compte, malgré l'intérêt des conceptions de Walshe, tout aussi inexplicable que ceux de l'ammoniémie.

Deuxième hypothèse

Ces écarts s'expliquent aisément au contraire, si, renonçant à attribuer aux désordres neurologiques une pathogénie univoque, l'on admet que les troubles du catabolisme azoté ne sont prépondérants que dans certaines formes de comas hépatiques et qu'il faut chercher ailleurs le mécanisme d'autres types de coma où ces troubles n'interviennent manifestement pas : loin de garder à tout prix ces comas confondus les uns avec les autres dans des statistiques d'ensemble fatalement disparates, il conviendrait dès lors de les distinguer soigneusement.

Walshe lui-même remarque que toutes les tentatives de théorie toxique du coma hépatique, ébauchées jusqu'ici, ont trébuché sur le fait que les acides aminés restent normaux au cours de bon nombre de comas des cirrhotiques qui apparaissent ainsi comme des formes biologiquement aberrantes.

Cette constatation n'est d'ailleurs pas nouvelle puisque Stadie et Van Slyke l'avaient faite dès 1920; Roman, puis Greene opposèrent également l'élévation considérable des acides aminés dans l'atrophie jaune aiguë à leur relative stabilité dans les comas cirrhotiques. Greene s'appuie même sur cette absence de toute modification bio-chimique significative pour rejeter toute hypothèse de l'intervention d'une toxine spécifique dans ce type de coma.

Dent et Walshe (-58-) Murphy (-134-) signalent, à leur tour, l'absence d'élévation de la concentration des acides aminés dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des comas cirrhotiques qu'ils ont observés. Bien plus, si l'on examine de près les

travaux déjà cités, on s'aperçoit que les plus fortes modifications - qu'elles portent sur les acides aminés, l'ammonium ou la glutamine - concernent presque toujours, soit des atrophies aiguës ou sub-aiguës (c'est le cas du travail de Walshe qui ne comporte, sur 18 comas, que 4 cirrhoses dont 3 où la glutamine ne fut pas dosée et une 4ème où le coma parut déclenché par une poussée d'hépatite ictérique), soit des ictères graves terminaux chez les cirrhotiques, soit encore des comas post-hémorragiques (ces derniers posant un problème pathogénique que nous envisagerons plus loin), mais, exceptionnellement des comas cirrhotiques survenant spontanément en dehors de ces circonstances.

Par contre, si l'on ne tient compte que des atrophies aiguës, l'hyperammoniémie paraît refléter fidèlement les troubles de la conscience, comme le constate Riddel dans un important travail déjà cité.

Concluons cette étude en disant que les perturbations du catabolisme azoté, causes ou conséquences du coma, paraissent d'autant plus intenses qu'existe une défaillance hépatique plus brutale (atrophie aiguë) mais qu'elles manquent habituellement quand ce coma survient au cours de l'insuffisance hépatique chronique en dehors d'une poussée aiguë intercurrente : c'est-à-dire dans la plupart des comas propres aux cirrhoses ascitiques.

II - Autres théories pathogéniques

Il était logique, au cours d'une affection frappant un organe aussi essentiel que le foie, de s'attendre à trouver dans le coma hépatique des perturbations biologiques débordant largement le cadre du seul métabolisme azoté. Celles-ci n'ont pas manqué d'être décelées et mises en avant par les auteurs qu'avaient déçus les contradictions et les lacunes des théories analysées ci-dessus.

Parmi ces troubles, il en est un, des plus anciennement connu (Frerichs -75-, Roman -157-, Spence -171-, Greene -83-, Snell et Butt -170-, Murphy -134-), dont on peut à coup sûr éliminer aujourd'hui le rôle pathogène : c'est l'hypoglycémie. Deux autres méritent de retenir plus longtemps l'attention, qui témoignent, l'un d'une anomalie du métabolisme glucidique : c'est l'hyperpyruvicémie; l'autre de la défaillance de certaines fonctions enzymatiques du foie : c'est la chute de la cholinestérase plasmatique.

a) L'hypoglycémie responsable, en l'a vu, des convulsions du chien hépatectomisé, ne peut être tenue responsable du coma hépatique proprement dit : chez le chien, même la perfusion de glucose n'apporte qu'une courte survie et le taux du sucre sanguin est habituellement normal dans les comas observés en clinique. L'apparition des troubles de la conscience a pu coïncider avec une hyperglycémie notable, comme le signale Walshe (-185-) et comme nous-mêmes l'avons observé dans deux cas. (Observations n°25 et 28). Tout au plus, les convulsions présentes dans certaines formes atypiques pourraient-elles lui être attribuées.

b) L'hyperpyruvicémie a un intérêt théorique d'une toute autre portée en raison du rôle important qu'on reconnaît à l'acide pyruvique dans le catabolisme des glucides.

Signalée par Snell et Butt (-170-) dans le sang de deux de leurs malades, l'augmentation de l'acide pyruvique et de l'acide lactique a été récemment confirmée par des auteurs tels que Carfagno (-30-) et surtout Amatuzio (-6-). Ce dernier a même pu saisir, dans deux de ses cas, une brusque augmentation de la pyruvicémie contemporaine du début du coma. Pour lui, comme pour Butt, l'hyperpyruvicémie relèverait d'une carence de l'utilisation des sucres due à un déficit enzymatique, qui est peut-être le défaut de cocarboxylase, empêchant la décarboxylation oxydative de ces acides. On conçoit qu'on ait pu, dans ces conditions, parler d'une certaine "paralysie du cycle de Krebs" au cours de la grande insuffisance hépatique (Jiminez Diaz -96-).

Autre fait important, l'acide pyruvique peut provenir de l'acide alpha-céto-glutarique lui-même formé, en l'a vu, par désamination de l'acide glutamique, les deux réactions étant réversibles. Le rapprochement entre les deux ordres de perturbations n'a pas manqué d'être fait (Walshe -185-) bien que la relation exacte qui lierait le trouble du métabolisme de l'acide glutamique à celui des hydrates de carbone n'ait pas été, à notre connaissance, précisée jusqu'ici.

Il paraît donc acquis que le coma hépatique s'accompagne fréquemment d'un défaut d'utilisation des sucres, d'origine probablement enzymatique, traduit par l'hyperpyruvicémie. Malheureusement, une hyperpyruvicémie parfois bien plus élevée encore (-6- -96-185-) se rencontre au cours d'affections aussi variées que l'insuffisance cardiaque, les thyrotoxicoses, les insuffisances hépatiques diverses, la poly-névrite éthylique et surtout l'avitaminose B1; affections dont les tableaux cliniques ne s'accompagnent, bien entendu, d'aucun des signes du coma hépatique. L'effort musculaire intense, l'anxiété (on a même invoqué le rôle d'une anxiété hépatique par ischémie) peuvent, eux aussi, reproduire ce trouble.

Dans ces conditions, il est douteux que l'hyperpyruvicémie joue un rôle effectif dans la genèse des troubles psychiques du coma hépatique. Le traitement de ce coma par de fortes doses de thiamine, traitement classique de ces états, s'est d'ailleurs toujours soldé par un échec complet (Jiminez Diaz -96- , Amatuzio -6-).

c) Le défaut de cholinestérase.

La cholinestérase est un ferment protéique probablement synthétisé par le foie. Mc Ardle (-124-) ayant montré, en 1940, que de nombreuses affections hépatiques s'accompagnent d'une chute de la cholinestérase plasmatique, on s'est demandé (Labby -107-) si l'accumulation d'acétyl-choline qui en résulte ne pouvait, à son tour, expliquer un certain nombre des signes du coma hépatique. Mais, là encore, deux faits s'inscrivent contre une telle hypothèse :

- L'un est expérimental : on dispose d'un corps (le D.F.P. de Wescoe) capable de paralyser totalement l'activité cholinestérasique du sang et dont l'injection ne reproduit en rien le tableau du coma hépatique (-96-185-).

- L'autre est thérapeutique : Lehman a pu obtenir, à partir d'un sérum humain concentré, une cholinestérase presque pure dont l'injection aux malades dans le coma n'a jamais permis d'obtenir la moindre amélioration des troubles psychiques, bien qu'elle ait ramené le taux de l'estérase plasmatique au voisinage de la normale (-96-185-).

ESSAI de DÉMEMBREMENT DU COMA HEPATIQUE

La nécessité d'un tel démembrement s'impose en quelque sorte comme une conséquence logique des considérations pathogéniques qui précèdent .

Bien des auteurs en ont été frappés . Nous avons vu que Stadios puis Roman et Greene avaient, dans des travaux déjà anciens, nettement souligné l'absence d'unité biologique entre comas des cirrhotiques et comas des hépatites malignes .

Le même Greene (1941-83-) suivi par Lichtman (1948-113-) envisage les aspects cliniques du problème et reconnaît à certains comas des cirrhotiques une séméiologie propre où feraient défaut la plupart des signes neurologiques habituels à l'atrophie aiguë .

Murphy et Chalmers (-134-) en 1948, se basant sur le mode d'apparition des troubles psychiques, tentèrent à leur tour de distinguer les comas "non compliqués" de ceux qui paraissent déclenchés par une complication patente .

Les premiers seraient d'installation plus lente, de séméiologie plus pauvre; l'ascite et les oedèmes y tiendraient une plus grande place . L'évolution en serait toujours mortelle, car le trouble de la conscience y serait lié au caractère terminal de l'insuffisance hépatique parvenue à son plus haut degré .

Les seconds seraient provoqués en quelque sorte précocement, avant ce stade ultime, par une cause intercurrente dont le traitement éventuel pourrait assurer leur guérison . Et les auteurs de citer à l'appui de cette thèse, 4 cirrhoses où le coma put être conjuré par les antibiotiques et les transfusions . Toutefois, aucune distinction clinique, biologique ou pathogénique n'est entreprise entre ces deux types de coma dans ce travail .

Plus récemment, Walshe (-185-) rejette pareille distinction: pour lui, le coma est un dans son expression clinique comme dans son mécanisme pathogénique (cf ci-dessous P34) . Cependant les auteurs américains d'un symposium sur l'insuffisance hépatique présidé par Butt en 1954 (-22-) parviennent à des conclusions opposées : constatant l'impossibilité manifeste où ils sont, malgré toutes leurs recherches, d'attribuer un mécanisme univoque au processus comatigène, ils en viennent à admettre qu'à côté des comas probablement dus à une perturbation métabolique, d'ailleurs inconnue, jouant un rôle autotoxique,

une place doit être faite aux comas par déséquilibre électrolytique, par infection surajoutée etc .

Riddel enfin exprime une conception beaucoup plus précise, quoique voisine, en tentant de dissocier un coma caractérisé par l'élévation des taux de l'ammonium sanguin et rachidien, ainsi que par des modifications caractéristiques du tracé électro-encéphalographique, des comas secondaires à des perturbations électrolytiques ou à toute autre cause intercurrente, où ces stigmates biologiques font peut être défaut .

Ainsi, bien des auteurs, au terme de travaux fort importants, parviennent à admettre qu'il existe non pas un mais des comas hépatiques . Toutefois aucune étude systématique d'ensemble n'a été, à notre connaissance, entreprise dans le but de préciser les caractères différentiels cliniques, biologiques, étiologiques et éventuellement thérapeutiques de ces comas. C'est à cette dernière tentative que nous avons voulu, pour notre part, nous attacher.

En nous basant sur les observations rapportées ci-dessous, ainsi que sur quelques autres, déjà produites ailleurs par notre maître J.CAROLI, nous décrirons d'abord les faux comas hépatiques des cirrhotiques; comas dont nous espérons pouvoir montrer qu'ils sont liés non pas à la défaillance hépatique terminale, mais à des perturbations hydroélectrolytiques complexes intercurrentes, dont la correction peut, dans une certaine mesure, amener celle des troubles psychiques observés .

Nous décrirons ensuite les comas qui justifient, selon nous, l'appellation de coma hépatique vrai, car l'apparition des troubles de la conscience, contrairement aux cas précédents, nous a paru y traduire directement l'insuffisance hépatique terminale .

TABLEAU RECAPITULATIF

N°	NOMS	DIAGNOSTIC	FACTEUR	INTENSITE	AGITATION	signes neuro- logiques ob- jectifs	Na	K	Cl	Ca
			DECLANCHANT	DU COMA			milli-	équivalent		mgr
1	RAB.	cirrhose éthylrique	tuberculose péritonéale	torpeur	°	°	115	4,5	92	
2	LEC.	cirrhose éthylrique	ponctions - reproduction journalière 500 cm ³	torpeur	°	°	115	5	99	
3	ROC.	cirrhose éthylrique	ponction de 6 l (après un ictère)	carus	°	+	108	4,5	73	94
4	CHA.	cirrhose éthylrique	ponctions - reproduction journalière 500 cm ³ + tu- berculose pé- ritonéale	torpeur	°	°	118	5,4	95	
5	REN.	cirrhose éthylrique	diarrhée + douleurs ab- dominales	torpeur	°	°	120	5,2	85	
6	CAP.	cirrhose éthylrique	ponctions - reproduction journalière 600 cm ³	torpeur	°	°	?	?	85	
7	ESN.	cirrhose éthylrique	douleurs ab- dominales	torpeur	°	°	121	3	99	
8	ROG.	cirrhose éthylrique	ponctions - reproduction journalière 700 cm ³ + diarrhée	torpeur	°	°	?		88	
9	FAN.	cirrhose éthylrique	ponctions - reproduction journalière = 1000 cm ³ diarrhée ++	torpeur	+	°	126	3	106	

URÉE	PROTEINES	HEMATOCRITE	CHOLESTEROL		LIPIDES TOTALS	GLYCÉMIE	GLUTAMINE %	TYPE du COMA	EVOLUTION
			TOTAL	ESTERIFIÉ					
		36	1,42	1,11	4,2			Hydroélectrolytique avec hyponatrémie	amélioré temporairement par sérum salé et plasma
		2		1,10	6			Hydroélectrolytique avec hyponatrémie	échec du sérum salé
1 gr								Hydroélectrolytique avec hyponatrémie	échec du sérum salé hypertonique
?		49	1,90	1,10	3,7			hydroélectrolytique avec hyponatrémie	échec d'une re-chloruration tardive
1 gr			2,50	1,50				hydroélectrolytique avec hyponatrémie	échec des sérum salé, glucosé, et du plasma
0,45								hydroélectrolytique (Na non dosé)	guéri par le sel mort 20 jours après : hémorragie
	74	31	2,95	1,72	5,25			hydroélectrolytique (Na non dosé)	
1,65	85	50	1,30	1				hydroélectrolytique (Na non dosé)	amélioration fugace par sérum salé
0,65								hydroélectrolytique	échec

N°	NOMS	DIAGNOSTIC	FACTEUR	INTENSITÉ	AGITATION	Signes neuro- logiques ob- jectifs	Na	K	Cl	Ca
			DECLANCHANT	du COMA			milli-	équivalent		mgr
10	CHA.	cirrhose éthylrique	1° diarrhée	torpeur	°	°	127	3,03	93	
			2° hématé- mèse				95	5	80	
11	CAM.	cirrhose éthylrique	ponctions	torpeur	+	?	118	4,2	80	
12	ARM.	cirrhose éthylrique	1° ponctions + diarrhée	torpeur	°	°	132	5		76
			2° hématé- mèse 15 j. après	vigil	+	+++				
13	RAI.	cirrhose éthylrique	PAS en perfu- sions	carus	+	+	130	2	80	
14	PAS.	cirrhose éthylrique	absorption excessive de K	torpeur	°	°	121	8,3		
15	PAR.	cirrhose d'origine inconnue	?	torpeur	+	°	143	4,3	126	22
16	LUT.	cirrhose éthylrique	?	torpeur	°	+	133	3,7		
17	BOU.	cirrhose éthylrique	?	carus	+	+	123	4,1	86	
18	REM.	cirrhose éthylrique	?	carus	°	+++	142	4,7	109	

UREE	PROTEIDES	HEMATOCRITIE	CHOLESTEROL TOTAL	ESTERIFIE	LIPIDES TOTAUX	GLYCÉMIE	GLUTAMINE %	TYPE du COMA	EVOLUTION
0,18	74	35						hydroélectro-lytique	guéri en 24 h. par plasma +
								post-hémorragique	échec des transfusions
0,94								hydroélectro-lytique avec hyponatrémie	échec des sérum salé et glucosé
0,85	79	33	1,60	1,20	4		10	hydroélectro-lytique	guéri par sérum glucosé
								post-hémorragique	
0,55	49		1,50	1,10	5			hydroélectro-lytique avec hypokaliémie	guéri par perfusions de K
0,75								hydroélectro-lytique avec hypokaliémie	guéri par dilution
0,98								hydroélectro-lytique avec hypocalcémie	guéri par perfusions de calcium
0,45			1,50		5,50	1,17		complexe	guéri par plasma
0,55							28mg	complexe = ictère + troubles hydroélectrolytiques	échec réhydratation et acide glutamique
0,47		42	1,90	1,5	5,25			coma hépatique vrai	

			FACTEUR		INTENSITE	AGITATION	Signes neuro- logiques, ob- jectifs	- 48 -			
N°	NOMS	DIAGNOSTIC	DECLENCHANT	du COMA	Na			K	Cl	Ca	
								milli	equivalent	mgr	
19	BUF.	cirrhose éthylriques	douleurs abdominales	vigil	++	?		140	3,8	100	
20	GIR.	cirrhose éthylrique	sédatifs	vigil	+	°				106	87
21	LER.	ictère ca- tarrhal ag- gravé	°	vigil	++	+++		143	3,5	103	
22	JOU.	ictère ca- tarrhal ag- gravé	1° °	vigil	++	?					
			2° °					142	3,9	100	
23	HOU.	ictère ca- tarrhal ag- gravé	°	carus	+++	+++		140	4	99	97
24	HAL.	atrophie subaigue	péritonite à colibacilles	vigil	+++	+++		134	4	109	
25	BES.	ictère pro- longé + cir- rhose éthy- lique	septicémie à colibacilles	carus	°	++		133	2,7	100	
26	TEM.	cirrhose meta-icté- rique	hématémèse	vigil	++	+++		124	3,9	109	78
27	DUM.	cirrhose meta-icté- rique	hématémèse					151	3,1	94	
28	LAU.	atrophie aigue	°	vigil	+++	+		149	3,3		42

UREE	PROTEINES	HEMATOCRITE	CHOLESTEROL		LIPIDES TOTAUX		GLYCEMIE	GLUTAMINE %	TYPE du COMA	EVOLUTION
8 0,43	81	34	1,60	0,8			0,97	68mg	coma hépatique vrai ?	échec sérums salé et glucosé
8 0,37							1,08	9	coma hépatique	coma résolutif mort 20 j. par hémorragie
0,35	66		1,60	1,20	6,50				coma hépatique vrai	échec d'une corticothérapie tardive
	65		1,30	1	4				coma hépatique vrai	26 jours de survie par ACTH et cortisone
2 0,20							0,98	50	D°	
0,20							0,98	50	coma hépatique vrai	échec cortisone et acide glutamique
2 0,60	75		0,61	0,20				52	coma hépatique vrai	
5 0,45	29		1,60		8,50	1,54	49		coma hépatique vrai	échec cortisone + et acide glutamique
54	59,543		1,02	0,74	3		24,7		coma post-hémorragique	amélioré 48 h. par l'acide glutamique
8 1,15	49								post-hémorragique	échec transfusions
2 0,20			1,95	1,10	7,10	1,37			coma hépatique vrai	échec rehydratation + acide glutamique

OBSERVATIONS

Obs. n° 1 - Rab ... Désirée

Cette femme est hospitalisée du 9 Septembre au 5 Octobre 1953, lors d'une première poussée ascitique fébrile. L'examen montre alors un discret subictère; le foie est gros et dur; oedème et ascite sont modérés. On prélève par ponction un liquide d'ascite Rivalta (-) avec 78 % de lymphocytes.

Biologie : cholestérol total 1,50, ostérifié 1,10; lipides totaux 4,25 g, biliribine 15 mg; Gros 1,2 cm³; thymol 20 U.V. Kunkel 94 U.V.; céphaline ++: électrophorèse : baisse des albumines, augmentation des beta et surtout des gamma.

L'assèchement de l'ascite est obtenu rapidement sans autre traitement que le repos, le régime habituel et une seule évacuation d'ascite de 1,500 litre.

Après sa sortie de l'hôpital, l'amélioration se maintient pendant 6 semaines. Puis, à l'occasion de nouvelles intempéranes se produit une seconde poussée ascitique :

la malade est réhospitalisée le 1er Décembre : le tableau clinique est très voisin (fièvre à 38°, subictère, ascite modérée, rivalta (-) contenant 31 g d'albumine; culot minime avec 96 % de lymphos) la biologie comparable : cholestérol total 1,42; ostérifié 1,11; Gros 1 cm³; thymol 62 U.V.; Kunkel 100 U.V.; céphaline cholestérol +++; dans le sang : hyperleucocytose légère à 10.200 avec 84 % de polys.

L'évolution sera, par contre, radicalement différente : l'ascite s'avère tenace au cours de cette seconde poussée; elle nécessite 9 ponctions qui retirent au total 24 litres en 5 semaines, tandis que le liquide s'appauvrit en albumine et que la réaction de Rivalta devient (+) ce qui incite à faire un ensemencement sur milieu de Loewenstein (le 8.12.53) qui sera positif trois semaines plus tard.

Cependant, l'anorexie et l'asthénie s'accroissent (malgré un régime normalement salé). La fièvre diminue mais la température ne se normalise pas tout à fait. Fin Décembre, la malade sombre dans un état d'obnubilation profonde qui coïncide avec la mise en évidence de perturbations électrolytiques sévères : chute du Na à 115 m.e.q. (contre 135 le 14.12), K 4,3; Cl 92; R.A.30 vol. ; protides 80 g; hématocrite 36 % ; l'urée sanguine

ne n'est malheureusement pas dosée .

Les jours suivants on associe la streptomycinothérapie générale (1 g) et locale (0,50 g) à l'administration de sérum salé iso et hypertonique, de sérum bicarbonaté et de plasma qui paraissent corriger les troubles biologiques; (le 4.1.54, Na 140; K 3,65 (?); R.A. 54 vol.; protides 78; hématoците 33) et entraînent une certaine amélioration clinique : la malade obéit aux ordres simples, reconnaît son mari, etc...

Cependant, l'anorexie reste invincible : les tentatives d'alimentation par sonde gastrique échouent, l'obnubilation s'accroît de nouveau et la malade meurt au cours d'une perfusion .

Le diagnostic fut confirmé par l'autopsie : le péritoine, le mésentère et les anses intestinales sont parsemés de granulations relativement peu nombreuses dont le prélèvement montre qu'il s'agit de formations tuberculeuses caséuses, histologiquement caractéristiques . Foie petit, chamois, portant quelques granulations sur sa face supérieure .

Histologie : cirrhose annulaire, avec sclérose importante et diffuse, pénétrant dans les lobules, très infiltrée de cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires . Les restes lobulaires présentent des altérations parenchymateuses très importantes avec stéatose diffuse .

Obs. n° 2 - Loc...Emile

Cet homme de 63 ans, éthylique avéré - il boit 4 litres de vin par jour - est suivi à la consultation depuis Juin 1951 pour une cirrhose hypertrophique, anascitique, jusque-là bien tolérée. Mais en Octobre 1952, une première poussée ascitique motive une brève hospitalisation au cours de laquelle l'exploration des fonctions hépatiques fournit les résultats suivants : cholestérol/3,14 g ; cholestérol estérifié 2,40 ; lipides totaux

taux 8,7 g; Gros 2 cm³; thymol 40,6 U.V.; Kunkel 81 U.V.; céphaline-cholestérol 24 h ++, 48 h +++; électrophorèse : protides totaux 81 ; albumine 38,9, globuline alpha 1 : 3,3 alpha 2 : 4,9, beta 15,4; gamma 37,4; galactosurie légèrement porturbée.

En Septembre 1953, une deuxième poussée ascitique n'est qu'incomplètement améliorée par le traitement : régime hypo-salé associé aux ponctions fractionnées . L'anorexie, très intense, avait fait hésiter à instituer un régime sans Na strict.

Le malade quitte cependant l'hôpital en Décembre, suit un régime fantaisiste et retourne à ses habitudes d'intempérance .

Deux mois plus tard, le 20.2.54, il est réhospitalisé. L'état général est franchement mauvais, l'asthénie intense, l'anorexie encore plus marquée . Ascite et oedème sont plus volumineux que jamais . Diurèse inférieure à 500 cm³ .

Biologie : cholestérol total 2 g; estérifié 1,10; lipides totaux 6 g; Gros 1,1 cm³; thymol 54,4; Kunkel 124 U.V. ; céphaline-cholestérol 24 h ++, 48 h +++ .

La diète sans Na étant impossible à appliquer chez ce malade indiscipliné, 7 ponctions sont pratiquées du 23 Février au 11 Mars, qui retirent en tout 21,500 litres . Les 5 premières (16 litres) ne déterminent en 12 jours qu'une chute de poids de 10 kg , la reproduction moyenne journalière de l'ascite étant d'environ 500 cm³ par jour .

Cependant l'état général continue de s'altérer : dès les premiers jours de Février, la prostration s'accuse et il apparaît un état d'obnubilation avec désorientation qui s'aggrave lentement . A partir du 5 Mars le coma s'accroît inexorablement et le malade meurt malgré les injections de ClNa isotonique intraveineux (250 cm³ le 10 et le 11, 500 cm³ le 12) .

Les variations des électrolytes au cours de cette période sont particulièrement éloquentes :

	Na.	K	R.A.
24.2.54	147	4,4	45
5.3.54	132	4,2	45
10.3.54	123	4,4	
13.3.54	115	5	(jour du décès)

Autopsie : ascite abondante d'aspect chyleux . Gros foie cirrhotique granuleux . Grosse vésicule très adhérente. Pas d'hémorragie intestinale .

Histologie : cirrhose annulaire très importante, extensive, richement infiltrée d'éléments inflammatoires; isolant des îlots de parenchyme restant sans grosses altérations dégénératives . Assez nombreuses images d'hyperplasie .

Obs. N° 3 - Roc...Augusto

Il s'agit d'un homme de 53 ans, hospitalisé le 25 Mai 1954, lors d'une première poussée oedémato-ascitique au cours d'une cirrhose éthylique évoluant depuis 5 ans .

Au cours de son séjour dans le Service, il est traité par le régime strict sans Na et les ponctions fractionnées : en 10 jours, 13 litres environ sont retirés, le poids passe de 76 à 64 kg tandis que la diurèse moyenne s'élève lentement de 500 cm³ à un litre par jour . Les examens pratiqués avant toute ponction (26 Mai) avaient montré : Na 132,5; K 3,5; Cl 90; R.A. 50; urée 0,20 .
Epreuves fonctionnelles hépatiques .

Par la suite, le poids est stabilisé, l'ascite ne se reforme pas; mais le malade se plaint d'une asthénie importante. Un bilan du 10 Juin montre une hyponatrémie à 123 m.e.q. avec un K à 4,1. Le traitement est cependant maintenu : du 10 Juin au 10 Juillet, l'évolution est favorable; la reproduction moyenne de l'ascite ne dépasse pas 100 cm³ par jour; si bien que le malade quitte le service peu après . Les derniers bilans avaient montré le retour du Na à la normale : Na 140 le 22 Juin 135 le 26, 131 le 8 Juillet .

Après sa sortie de l'hôpital, il est revu tous les 15 jours à la consultation. Il paraît en excellent état .

Fin Août, apparaît un ictère de cause inconnue, suivi aussitôt d'une brusque poussée ascitique . Le malade refusant l'admission, on fait une ponction de 6 litres d'ascite à la consultation et il rentre chez lui .

Le 4 Septembre, il est hospitalisé d'urgence, dans le coma : c'est un coma profond avec stertor . Le réflexe cornéen, les réflexes ostéo-tendineux sont perçus faiblement . Il existe un signe de Babinski bilatéral; mais il n'y a ni contracture méningée, ni raideur des membres. L'ictère a foncé, sans être intense; l'ascite paraît s'être reformée.

Biologie : Na 108 m.e.q.; Cl 73; K 4,5; Ca 94 mg ; R.A. 42 vol.; urée 1 g; protides 83 g .

Une perfusion veineuse est aussitôt instituée qui comporte 500 cm³ de sérum bicarbonaté + 200 cm³ de sérum salé hypertonique à 20 % + 0,50 g de ClK . Malgré cette charge sodique importante, le malade meurt dans l'après-midi, sans avoir repris conscience .

Histologie : très grosse cirrhose ne laissant subsister que de petits espaces de parenchyme marquant le centre des lobules : l'essentiel du parenchyme hépatique est représenté par un tissu conjonctif lâche, richement infiltré de cellules inflammatoires, qui ne laisse subsister que quelques travées hépatiques . Nombreux néo-canaux biliaires .

Obs. N° 4 - Char... Charles, 59 ans

Cirrhose éthylique, dont le début clinique, à forme ictéro-ascitique, remonte au mois de Mars 1953 . Du 7 Avril au 3 Mai, le malade qui refuse toute hospitalisation, suit un régime vaguement hyposalé et subit 6 ponctions qui retirent 23 litres d'ascite, en même temps qu'il reçoit 3 injections de novurit. Diurèse moyenne 500 cm³ . L'état général est médiocre, l'appétit conservé .

Il est cependant hospitalisé le 4 Mai 1953 car l'ascite, toujours volumineuse, s'accompagne d'œdèmes de M.I., la fièvre oscille autour de 38°5; la fonte musculaire est intense; il ne persiste qu'un subictère conjonctival . Aucun trouble psychique.

Etude biologique : cholestérol 1,87; estérifié 1,12; lipides totaux 3,70 g; Gros 1 cm³; thymol 14,9 U.V.; Kunkol 74 U.V.; céphaline-cholestérol 48 h. ++; électrophorèse : protides 71 g; albumine 27; alpha 1:3; alpha 2:5, bêta 14,50, gamma 50; formule du liquide d'ascite : albumine 9,50 g. Rivalta négatif; cytologie : 80 % de lymphocytes .

Le bilan électrolytique fait à l'entrée (6 mai) ne montre que des troubles mineurs : Na 133; K 4; Cl 97; R.A. 48 vol.; urée 0,23; formule sanguine 4.500.000 avec 12.850 G.B.; hémato-crite 43 % .

Du 11 au 21 Mai, le malade est mis au régime hyperprotidique salé; subit, en 7 ponctions, l'évacuation de 20,250 litres d'ascites, et perd 15 kg dans le même temps : reproduction moyenne journalière : 500 cm³ .

Le 19 Mai, les œdèmes ont totalement disparu . L'ascite est en forte régression, l'appétit est meilleur; on note une sécheresse inhabituelle de la langue . Le 21, les examens font apparaître d'importantes perturbations biologiques : Na 118; Cl 96; K 5,4; R.A. 49 vol.; hémato-crite 49 %; formule sanguine sans modification .

Le 25 apparaît une obnubilation qui s'accroît très vite pour aboutir à une torpeur profonde d'où le malade ne sort que péniblement . La respiration est rapide, la langue rôtie.

Traitement : 2 litres de sérum physiologique + 240 cm³ de sérum hypertonique à 20 % (= 66 g de sel) + 1 litre de sérum bicarbonaté + 1 litre de sérum glucosé intra-péritonéal.

Le 26 Mai, le Na 127,5 m.c.q.; Cl 91; K 4,6 . Malgré la réhydratation et la rechloruration intensive - mais tardive - le coma s'accroît irrémédiablement; un collapsus vasculaire apparaît (pouls 120; T.A. 10.5/9) et le malade meurt dans la journée .

A l'autopsie : on découvre à la surface du mésentère et de l'épiploon, un discret granité miliaire tuberculeux dont la formule du liquide d'ascite n'avait guère fait prévoir l'existence . Les adhérences épiploïques sont nombreuses. Foie atrophique chamois sans aucun nodule .

Histologie : cirrhose annulaire à bandes grêles, peu inflammatoire; le parenchyme hépatique des lobules restants présente des altérations dégénératives peu marquées, avec stéatose discrète . Petit ictère tissulaire .

Obs. N° 5 - Ren... René

Cet homme de 48 ans est atteint d'une cirrhose découverte à l'occasion d'une consultation dans le service le 7 Mai 1952; l'examen montre un subictère des conjonctives. Le foie est dur, très nettement augmenté de volume; il n'y a pas de splénomégalie, pas d'ascite .

L'existence d'une pigmentation cutanée fait un instant discuter l'étiologie chez ce voyageur de commerce qui boit 1 litre 1/2 de vin par jour . S'agit-il d'une hémachromatose? Mais il n'y a pas de sucre dans les urines, la courbe d'hyperglycémie provoquée est normale, le fer sérique à 130 γ .

Ponction biopsie : importante cirrhose à disposition annulaire, faite de bandes très fibreuses, peu cellulaires. Les cellules parenchymateuses des restes de lobules sont régulières et bien conservées en général. Elles sont bourrées de grains de pigments ferriques .

L'étiologie éthylique est admise. L'hospitalisation proposée est refusée . Le malade suit à domicile un traitement par les extraits hépatiques et la méthionine .

Mais à la fin de l'année, après une période stationnaire, se produit sans cause apparente une poussée oedémato-ascitique qui décide le malade à se faire hospitaliser le 9 Janvier 1953 .

Il est alors très asthénique, anorexique; son ascite , volumineuse, distend l'abdomen; le subictère persiste .

Examens de laboratoire : cholestérol 2,50 g; estérifié 1,50 g; rapport 60 % ; prothrombine 43 %; Gros 1,2 cm³; thymol 46,9 U.V.; Kunkel 139,5 U.V. ; céphaline cholestérol 244 +++ 484 ++++ . Electrophorèse : protides 84 . Albumine 22; globulines α_1 1,4. α_2 4,9 . β 28,9 . γ 41,9 . Urée 0,19 .

Du 12 au 27 Janvier, le malade suit un régime contenant environ 2,50 g de sel . 21 litres d'ascite sont évacués au prix de 11 ponctions .

On assiste alors à une chute de poids extraordinaire, que n'explique pas l'assèchement puisque le poids passe de 86,500 kg à 61,500 kg, soit une perte de 35 kg !

Le 29 Janvier, à la suite d'un épisode diarrhéique accompagné de douleurs abdominales, apparaissent pour la première fois quelques bouffées délirantes .

On prescrit 12 cg de gardénal par jour - Arobon - oxyquinoléine . Puis, à partir du 31, des perfusions journalières intrapéritonéales de

sérum glucosé isotonique	: 500 cm ³
sérum glucosé hypertonique	: 100 cm ³
sérum salé hypertonique	: 10 cm ³

Cependant le malade sombre progressivement dans un état de torpeur de plus en plus profonde . Il n'y a pas d'agitation; l'examen neurologique est négatif .

Le 4 Février, le Na est à 120 m.c.q. , le K à 5,2 , le Cl à 170, la R.A. à 50 vol., l'urée à 0,78 puis 1 gramme le lendemain .

En raison de l'hyponatrémie, on ajoute au traitement 500 cm³ de sérum salé isotonique intraveineux, puis 300 cm³ de plasma .

Mais aucune amélioration n'est constatée .

Mort le 8 Février .

Obs. N° 6 - Cap... Hélène

Femme de 44 ans; éthylique notoire, dont les premiers troubles : asthénie, anorexie, épistaxis répétées, apparaissent en Janvier 1952, bientôt suivis par un amaigrissement de 10 kg et par une poussée ascitique qui la décide à se faire hospitaliser le 22 Septembre 1952 .

A l'entrée, l'état de dénutrition est très accusé; l'ascite volumineuse, sans oedème . Le foie n'est pas perçu . L'examen neurologique est négatif, le psychisme normal .

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont fortement perturbées : cholestérol total 1,96; estérifié 0,88; lipidos totaux 5,25 g . B.S.P. 15' : 23 % ; 45' : 18 % ; Gros 0,8 cm³; Thymol 51,6 U.V. ; Kunkel 94 U.V. ; Electrophorèse : protides totaux 72 g; albumine 27 % ; α_1 2,3 ; α_2 8,2 ; β 24; γ 38 . Urée 0,20 .

Du 23 Septembre au 4 Décembre, la malade suivant un régime normalement salé, 53 litres d'ascite sont évacués en 26 ponctions . Le poids passe de 62,400 kg à 54,400 kg; la reproduction moyenne journalière de l'ascite est de 600 cm³ .

Pendant cette période, l'état général tend plutôt à s'améliorer; la malade s'alimente normalement, mais l'ascite ne paraît diminuer que faiblement . La diurèse reste inférieure à 500 cm³ .

Le 6 Décembre, sans qu'aucune cause déclenchante puisse être retenue, apparaissent brusquement des signes de pré-coma: torpeur, confusion mentale; la malade ne reconnaît pas son entourage, déclare que son mari est mort le matin, etc...

L'examen neurologique est négatif . La T.A. à 10-6.

L'étude biologique, malheureusement incomplète, montre une hypochlorémie à 85 m.e.q. et une discrète élévation de l'urée

sanguine qui est passée de 0,21 à 0,45 . R.A. : 49 vol.
Un examen de fond d'oeil ne montre rien d'anormal .

La malade reçoit dans l'après-midi, comme seul traitement 6 grammes de sodium par voie veineuse, sous forme de sérum hypertonique . L'effet est immédiat puisque la torpeur et la confusion mentale se dissipent dès le soir . Les trois jours suivants on injecte encore 6 grammes de sodium par jour.

Le 9 Décembre, tous les signes du coma ont disparu, le psychisme est normal; l'état de la malade suffisamment restauré pourqu'on puisse reprendre les ponctions .

Cependant cette amélioration sera fort brève . A partir du 29 Décembre et malgré le régime salé, reparaissent des bouffées délirantes .

Le 7 Janvier survient une hémorragie digestive abondante suivie de coma carus et la malade meurt dans la journée malgré les transfusions .

Autopsie : foie cirrhotique ; thrombose de la veine splénique et du tronc porte jusque dans ses rameaux intra-hépatiques. Hémorragie digestive .

Histologie : importante cirrhose annulaire à bandes irrégulières, très inflammatoire . Les cellules hépatiques des îlots de lobules isolés sont relativement bien conservées, sauf un degré peu important de stéatose .

Conclusion : le fait saillant de cette observation est l'effet spectaculaire de la charge sodique massive (24 g de sodium en 4 jours) réalisée par l'injection de sérum hypertonique - c'est-à-dire pratiquement sans apport liquidien .

Obs.n° 7 - Esn...Bernadette

Cette femme de 51 ans, atteinte d'une cirrhose éthylique bien tolérée depuis sa découverte en novembre 1952, est admise dans le service le 2 Avril 1953 lors d'une première poussée ascitique .

A l'entrée, l'ascite, de moyenne abondance, n'empêche pas de palper un très gros foie dont l'hypertrophie prédomine sur le lobe droit; la rate est palpable; les oedèmes sont discrets; la diurèse inférieure à 500 cm³ .

sanguine qui est passée de 0,21 à 0,45 . R.A. : 49 vol.
Un examen de fond d'oeil ne montre rien d'anormal .

La malade reçoit dans l'après-midi, comme seul traitement 6 grammes de sodium par voie veineuse, sous forme de sérum hypertonique . L'effet est immédiat puisque la torpeur et la confusion mentale se dissipent dès le soir . Les trois jours suivants on injecte encore 6 grammes de sodium par jour.

Le 9 Décembre, tous les signes du coma ont disparu, le psychisme est normal; l'état de la malade suffisamment restauré pourqu'on puisse reprendre les ponctions .

Cependant cette amélioration sera fort brève . A partir du 29 Décembre et malgré le régime salé, réparaissent des bouffées délirantes .

Le 7 Janvier survient une hémorragie digestive abondante suivie de coma carus et la malade meurt dans la journée malgré les transfusions .

Autopsie : foie cirrhotique ; thrombose de la veine splénique et du tronc porte jusque dans ses rameaux intra-hépatiques. Hémorragie digestive .

Histologie : importante cirrhose annulaire à bandes irrégulières, très inflammatoire . Les cellules hépatiques des îlots de lobules isolés sont relativement bien conservées, sauf un degré peu important de stéatose .

Conclusion : le fait saillant de cette observation est l'effet spectaculaire de la charge sodique massive (24 g de sodium en 4 jours) réalisée par l'injection de sérum hypertonique - c'est-à-dire pratiquement sans apport liquidien .

Obs.n° 7 - Esn...Bernadette

Cette femme de 51 ans, atteinte d'une cirrhose éthylique bien tolérée depuis sa découverte en novembre 1952, est admise dans le service le 2 Avril 1953 lors d'une première poussée ascitique .

A l'entrée, l'ascite, de moyenne abondance, n'empêche pas de palper un très gros foie dont l'hypertrophie prédomine sur le lobe droit; la rate est palpable; les oedèmes sont discrets; la diurèse inférieure à 500 cm³ .

Les tests d'exploration fonctionnelle sont fortement perturbés : cholestérol total 2,95 g, estérifié 1,72; lipides totaux 5,25 g; Gros 0,9 cm³, Thymol 31 U.V.; Kunkol 89,9; céphaline-cholestérol 48 h. ++ ; électrolytes : Na 135 m.e.q.; K 4,5; Cl 100; urée 0,30; protides 83; hématocrite 37%. F.N.: G.R. 3.180.000.

La ponction biopsie montre une très importante stéatose qui intéresse pratiquement la totalité du parenchyme. On observe de plus une sclérose à bandes minces délimitant des îlots de cellules hépatiques provenant de restes trabéculaires assez bien conservés.

Du 25 Avril au 10 Mai, la malade reçoit un régime hyperprotidique normalement salé. 5 ponctions sont pratiquées qui retirent 10 litres d'ascite. Le poids passe de 49 à 43 kg. Le taux relativement bas (300 cm³) de la reproduction de l'ascite s'explique probablement par la restriction d'apport salé due à l'anorexie; la diurèse atteint 750 cm³.

A ce moment la malade, très fatiguée, asthénique, se plaint de vives douleurs abdominales. Les ponctions sont arrêtées mais l'état général ne s'améliore pas.

Le 15 Mai apparaît une obnubilation avec désorientation mentale et incontinencesphinctérienne. Le pouls est petit et rapide; la T.A. effondrée : 8 1/2 - 6 1/2.

Biologie : Na 121 m.e.q., K 3 m.e.q., Cl 99, R.A. 51 vol., protides 74, hématocrite 31.

Le traitement institué comporte 1 litre de sérum physiologique intra-veineux + 60 cm³ de sérum hypertonique, soit 20 g de sel, et une ampoule de syncortyl.

Sous son influence le tableau s'améliore très rapidement: les troubles psychiques s'effacent en 48 heures, le 19 la lucidité est normale, les troubles sphinctériens ont disparu. La T.A. est remontée à 11,5-6,5; l'ascite paraît s'être partiellement reformée.

Biologie : Na 146 m.e.q.; K 2,9; Cl 111; R.A. 48 vol.; urée 0,40; protides 75; hématocrites 32, G.R. 3.680.000.

Un électro-encéphalogramme est pratiqué le 18 alors que la malade est partiellement sortie du coma; il montre des trains d'ondes lentes prédominant dans les zones rolando-temporo-

occipitales, alternant avec des phases de rythme plus rapide .

A partir du 22 Mai, l'état général s'est suffisamment amélioré pour qu'on puisse reprendre les ponctions . Mais la soustraction de 9 litres d'ascite en 3 jours paraît provoquer, en dépit de l'injection journalière d'un litre de sérum physiologique, un nouveau collapsus vasculaire; le 26, la malade se sent très fatiguée, le pouls est rapide, la T.A. à 6,5-4 .

Le 28, le bilan électrolytique fait apparaître un nouvel effondrement de la natrémie à 120 m.e.q.; le K est à 4 m.e.q.; le Cl à 90. La R.A. à 40 volumes . Il n'y a cependant pas de trouble de la conscience .

Mort le 3 Juin au cours d'un coma brutal .

Autopsie : ascite peu abondante . Mésentère gras, contrastant avec la cachexie générale . Foie chamois foncé, granité, pesant 1.100 g . Pas d'hémorragie intestinale .

Obs. n° 8 - Rog... Joseph

Cet homme de 62 ans est atteint d'une cirrhose éthylique connue depuis Juillet 1950. Jusqu'en Septembre 1952, il se contente de suivre un régime vaguement hyposalé et reçoit quelques injections de diurétiques mercuriels . Mais à cette date, précédée d'un ictère franc qui dure 15 à 20 jours, se développe une volumineuse ascite accompagnée d'œdèmes des membres inférieurs .

Le malade est alors hospitalisé (7 Novembre) . C'est un sujet obèse et musclé qui pèse 103 kg pour 1 m.78 . Le ventre est distendu par une ascite importante . Le foie n'est pas palpable . La tension est à 9,5-6,5 .

Des examens sont pratiqués qui montrent : cholestérol total 1,30 g; estérifié 1 g; Gros 1 cm³; Thymol 44,6 U.V.; Kunkel 92 U.V.; Hanger 24 h. +++ 48 h. ++++ .

Le malade est mis au régime "sans sel" de l'époque, c'est-à-dire à un régime comportant 3 à 4 g environ de chlorure de sodium par jour. Des ponctions répétées sont pratiquées à court intervalle : du 7 au 17 Novembre, 7 ponctions retirent en tout 20 litres d'ascite. Le poids passe de 103 à 90 kg. Pendant cette période, la reproduction journalière moyenne de l'ascité est donc considérable : 700 cm³ par jour.

Le 17 Novembre se produit une crise diarrhéique qui s'accompagne d'une poussée fébrile à 39°. Le malade est somnolent, désorienté. L'urée sanguine est à 1,20 g.

Le 18, malgré l'injection sous-cutanée de 500 cm³ de sérum salé, la somnolence s'accuse, l'anorexie est absolue. Les dosages pratiqués montrent : Cl 89 m.e.q.; R.A. 51 vol., urée 1,25 g. La tension artérielle est toujours à 10-7. La diurèse est nulle et le sondage ne ramène que 100 cm³ d'urine.

Traitement : on administre 15 g de sel dans la journée sous la forme d'un litre de sérum physiologique auquel on ajoute 3 ampoules de 10 cm³ de sérum hypertonique à 20 %.

Le 19, l'état est inchangé. On administre encore 500 cm³ de plasma intraveineux plus 2 g de chlorure de potassium par voie buccale car on craint une hypokaliémie du fait de la diarrhée de la veille.

Le 20 Novembre, les troubles psychiques paraissent en régression; la langue est humide, l'ascite ne paraît pas avoir augmenté, il n'y a pas d'œdème. La diarrhée a cessé.

Cependant, la biologie est loin d'être rassurante : le Na qui n'a malheureusement été dosé qu'à ce stade est à 134 m.e.q.; le Cl à 90. L'urée sanguine s'est encore élevée : 1,65 g. La R.A. est à 42 vol. Enfin, le taux des protéides sanguins qui est passé en 6 jours de 70 à 85 g ainsi que celui de l'hématocrite (50 %) paraissent traduire l'existence d'une importante hemo-concentration.

Par ailleurs, la T.A. est toujours à 10-7. La diurèse est fondrée; le sondage ramène 250 cm³ d'urine.

On prescrit 25 g de chlorure de sodium (70 cm³ de sérum hypertonique + 1 litre de sérum physiologique), 1 litre de sérum bicarbonaté et 1 flacon de plasma; mais malgré ce traitement, le malade meurt brusquement le 21 Novembre.

Ainsi, la conjonction d'un régime mal déchloruré, permettant la reproduction rapide de l'ascite, et de paracentèses répétées, a amené, à l'occasion d'une crise diarrhéique, un état de déshydratation avec hémococoncentration, azotémie, hypochlorémie et peut-être hyponatrémie, qui a provoqué un coma irréversible malgré une rechloruration massive.

Obs. n° 9 - Fan ... Edouard

Cet homme de 41 ans consulte pour la première fois en Avril 1952 pour un amaigrissement de 15 kg. On découvre alors une cirrhose hypertrophique pour laquelle il est hospitalisé en Décembre 1952 à la suite d'une volumineuse poussée oedémato-ascitique précédée d'ictère.

Les examens de laboratoire montrent alors : cholestérol total 1,58 g ; estérifié 1 g ; lipides totaux 4,65 g ; bilirubine 32 mg ; prothrombine 48 % ; B.S.P. 15' : 40 % 45' : 26 % ; Gros 0,9 cm³ ; thymol 27 U.V. ; Kunkel 56 U.V. ; électrophorèse : protides totaux 71,5 g ; albumine 35,6 g ; globulines α_1 4,5 α_2 4,3 ; β 19,7 ; γ 37,3.

Au cours des deux premiers mois d'hospitalisation, le malade suit un régime hyperprotidique salé et subit une ponction de 2 à 3 litres tous les deux jours ; 101 litres d'ascite sont ainsi soustraits au prix de 51 ponctions tandis que le poids passe de 84 à 64 kg. La reproduction moyenne journalière de l'ascite est donc supérieure à 1 litre.

Cependant l'état général reste stationnaire et les dosages sanguins faits à plusieurs reprises témoignent d'une hyponatrémie et d'une hypokaliémie modérées et stables ; Na : oscille entre 130 et 135 m.e.q. ; K entre 3,7 et 3,9 ; l'urée sanguine est basse : 0,18 à 0,20.

- Par la suite (Mars - Avril) le régime sans sel prescrit à plusieurs reprises doit chaque fois être abandonné en raison de l'anorexie invincible qu'il paraît entraîner et de l'indiscipline du malade - si bien que l'ascite se reproduit indéfiniment.

Le 27 Avril apparaît une diarrhée modérée (3 à 4 selles liquides par jour) qui paraît céder à l'Arobon mais reprend les jours suivants sans paraître entraîner d'abord de trouble électrolytique notable (le 5 Mai, Na : 133 m.e.q., K 4 m.e.q., Cl 101, R.A. 53 vol., urée 0,18)

Le 20 Mai cependant le malade a, dans la nuit, plusieurs selles liquides, accompagnées de vomissements . Le 21, il est obnubilé, abattu, incapable de répondre aux questions . La torpeur est entrecoupée de petites bouffées délirantes . La langue est sèche, la T.A. à 11 I/2-6. La diurèse normale .

Le 22 Mai, il est en plein coma .

Biologie : Na 126 m.e.q. ; K 3; Cl 106; R.A. 50 vol. Urée 0,65

L'électro-encéphalogramme, techniquement imparfait, montre cependant un tracé très altéré, extrêmement lent .

Une perfusion veineuse continue est instituée, au cours de laquelle on injecte 1.500 cm³ de sérum glucosé isotonique + 20 cm³ de sérum glucosé hypertonique à 30 %; 1000 cm³ de sérum physiologique + 100 cm³ de sérum salé à 20 % (soit 29 g de sel); 2 grammes de chlorure d'ammonium et 1/4 de milligramme d'ouabaine .

Mais le coma persiste . La température monte brusquement à 40; la T.A. s'effondre (8-6) et le malade meurt tandis que les derniers examens avaient montré le retour du sodium sanguin à la normale (144 m.e.q.)

Autopsie : ascite abondante. Nombreuses adhérences péritonéales . Le foie, clouté mais non atrophique, pèse 1.600 g. La rate est très augmentée de volume .

Présence de purpura sur les parois de l'abdomen et les anses intestinales . Pas d'hémorragie .

Histologie : cirrhose très dense, à petits nodules fragmentant le parenchyme lobulaire .

Réaction mésenchymateuse diffuse considérable; stéatose discrète .

Obs. N° 10 - Cha...Rolande

Femme de 49 ans, hospitalisée le 2 Avril 1953, 3 mois après une première poussée ascitique .

Lors de l'admission, la malade amaigrie, anorexique, présente un subictère conjonctival . L'ascite est volumineuse; le

le foie, dur, déborde de 4 travers de doigt . Rate palpable.
Coeur normal . T.A. 12 - 6 1/2 .

Des examens sont pratiqués qui montrent : cholestérol total 3,20 g; estérifié 1,60 g; lipides totaux 7,50 g; prothrombine 37 % ; Gros 1,3 cm³; Thymol 14,8 U.V.; Kunkel 83,4 U.V.; céphaline cholestérol 24 h++, 48 h ++ ; urée 0,18; G.R. 3.250.000, hématocrite 38 % . Il n'y a pas de varices oesophagiennes .

La ponction biopsie du foie (10 Avril) montre une cirrhose très étendue, très diffuse, envahissant largement les lobules dont les rares cellules hépatiques sont très altérées, stéatosiques; il existe cependant un nodule adénomateux .

Du 4 au 13 Avril, la malade, qui s'alimente peu, suit un régime salé, reçoit une injection intraveineuse journalière de 10 cm³ de "Ripazon" et subit 3 ponctions qui évacuent 7,500 litres d'ascite .

Le 14 Avril, un bilan électrolytique donne les résultats suivants : Na 127 m.e.q., K 5,2, Cl 114, urée 0,20, protides totaux 67 g, hématocrite 34 % .

Le 15 Avril, l'administration d'un purgatif (huile de ricin + huile de paraffine) provoque une débâcle diarrhéique qui se poursuit toute la nuit, s'accompagne d'incontinence sphinctérienne .

Le 16 au matin, la malade est en pleine torpeur; on en tire quelques réponses mais elle ne sait où elle se trouve, ne reconnaît pas son entourage. L'examen neurologique est négatif. Il n'y a pas de raideur, les réflexes sont vifs, le cutané plantaire en flexion .

L'étude biologique ne montre pas cependant de perturbation notable, hormis une hypokaliémie franche : Na 127 m.e.q., K 3,03, Cl 93; R.A. 61 vol. ; urée 0,18; protides 74 g; hématocrite 35 % . Seul le volume plasmatique serait passé de 3,800 litres le 14 à 2,180 litres le 16 (?)

Traitement : sérum salé isotonique 500 cm³, hypertonique 100 cm³; sérum glucosé isotonique 500 cm³, hypertonique 100 cm³ 1 flacon de plasma, soit environ 2 litres de liquide et 27 grammes de sel .

Dès le lendemain 17 Avril, l'obnubilation a disparu; l'élocution est normale; il n'y a plus de confusion mentale; la malade s'alimente spontanément .

Biologie : Na 139 m.e.q., K 3,9, R.A. 59 vol. Cl 102, urée 0,19, protides 68 g; hématocrite 33 % .

Les jours suivants l'amélioration persiste, le psychisme est normal .

Mais l'évolution ultérieure sera défavorable; l'anorexie reste telle que le régime sans sodium ne peut être institué; la cachexie s'accuse tandis que l'assèchement de l'ascite ne peut être obtenu . Le poids augmente de 2 kg malgré l'évacuation de 8 litres d'ascite .

Le 11 Mai la diarrhée reparaît, spontanément cette fois. Aucun traitement (opium - Arabon - oxyquinoléine - antibiotiques...) ne parviendra plus à la faire cesser .

Le 23 Mai les signes de précoma reparaissent .

Ils s'accompagnent cette fois de gros troubles électrolytiques : Na 95 m.e.q., K 5; Cl 80; R.A. 50 vol. ; urée 0,24. Les perfusions de sérum, aussitôt reprises (sérum salé isotonique 1.000 cm³, hypertonique 120 cm³ - sérum glucosé 500 cm³), semblent d'abord amener quelque amélioration .

Mais le 24, le coma est complet, entrecoupé de phases d'excitation psycho-motrice . Plusieurs hématomésos se produisent et la mort survient le 26 Mai malgré les transfusions.

Autopsie : ascite abondante . Foie cirrhotique de volume normal, chamois, verdâtre à la coupe . Système porte normal . Pas de varices oesophagiennes . Vésicule épaissie contenant de la boue biliaire .

Obs. N° 11 - Cam ...

Femme de 51 ans, éthylique avérée dont la cirrhose est découverte en Octobre 1952 à l'occasion d'un épisode fébrile inexpliqué suivi d'augmentation de volume de l'abdomen, qui motivent une première admission dans le service au cours de laquelle divers examens sont pratiqués : lipides totaux 4,50; prothrombine 47%, urée 0,18 ; Gros 1 cm³, thymol 58,3 U.V.; Kunkol 105 U.V.; céphaline cholestérol 24 h +++, 48 h ++++ .

Electrophorèse : protides totaux 65,7; albumine 29,2 .
Globuline α_1 4,5; α_2 6,5; β 15; γ 49,4 .

Il existe donc de très fortes perturbations des épreuves fonctionnelles .

Cependant la malade sort, sur sa demande, après quelques jours d'hospitalisation .

Par la suite, l'état est stationnaire; l'ascite pratiquement asséchée malgré un régime normalement salé .

Mais le 22 Janvier 1954 survient un épisode délirant qui dure cinq jours . Les examens du 23 Janvier montrent : Cl 100 m.e.q.; urée 0,32; R.A. 49; protides totaux 68 g; sérine 24; globulines 44 .

Trois semaines après cet épisode délirant la malade ressent une vive douleur au flanc gauche, sans diarrhée, sans fièvre, qu'on traite malgré tout par les antibiotiques . On assiste alors à la réapparition progressive de l'ascite qui atteint bientôt un volume très supérieur à celui du début . Il n'y a pas d'œdème. La diurèse ne dépasse guère 1/2 litre .

On institue un régime sans sel approximatif; on fait une ponction d'ascite tous les deux jours ainsi que trois injections de mercuhydrine de 1/2 - 1 - puis 3/4 de cm³, sans résultat sur la diurèse .

Une somnolence progressive apparaît .

La malade est alors réhospitalisée le 31 Mars 1953 dans le coma . Le bilan biologique du 1er Avril fait apparaître de grosses perturbations électrolytiques : Na 118 m.e.q.; K 4,2; Cl 80 m.e.q. ; urée 0,72 (0,94 le lendemain); glycémie 1,07; protides totaux 51 grammes .

Deux ponctions de 1 litre et 1 litre 3/4 sont pratiquées, en même temps qu'une perfusion intra-péritonéale de 500 cm³ de sérum glucosé + 100 cm³ de sérum glucosé hypertonique + 100 cm³ de sérum salé hypertonique (soit 20 g de sel) .

Mais le lendemain, l'état est inchangé .

Mort le 3 Avril 1953 malgré la poursuite du traitement.

Autopsie : foie atrophique, dur, à petits nodules

Histologie : cirrhose annulaire à bandes minces . Les îlots parenchymateux sont faits de cellules dont le protoplasme paraît altéré . Ils sont le siège d'une stéatose importante.

Obs. N° 12 - Arm ...

Il s'agit d'un homme de 56 ans, atteint d'une cirrhose éthylique avec ascite nécessitant, depuis Février 1954 des ponctions de 5 à 6 litres au rythme d'une tous les huit jours en moyenne d'abord, plus espacées ensuite; grâce à un régime sans sel, d'ailleurs très imparfait, le taux de reproduction moyen passe de 700 à 300 cm³ par jour et le poids passe de 91 à 75 kg . Fin Décembre 1954, le malade est mis à l'hydrocortisone, à la dose de 100 mg par jour, dans le but d'augmenter la diurèse . Une nouvelle ponction de 5 litres le 6 Janvier est bien tolérée mais, le 9, à la suite d'un épisode diarrhéique important, une torpeur progressive apparaît et le malade sombre dans le coma dans la soirée . L'examen fait par son médecin ne montre aucun autre symptôme qu'une diminution des réflexes ostéo-tendineux : T.A. 13-7 . A noter que ce malade avait déjà, par deux fois, présenté des incidents identiques qui avaient cédé très simplement à la suite d'une perfusion de sérum glucosé . Ce même traitement paraît sans action cette fois . Lors de l'admission, le lendemain matin, le coma s'est presque effacé; il n'y a pas de fièvre; la T.A. est à 12-8; il existe un fœtor net; enfin l'examen neurologique est négatif .

L'étude biologique montre : prothrombine 41 %; B.S.P. 75, 62 %; Na 132; K 5; Cl 106; R.A. 30; urée 0,55; Ca 76; hémocrite 33; protides 79,5; glutamine 10 mg % .

On conclut à un coma provoqué par la diarrhée chez un malade soumis à l'effet combiné des ponctions et d'un régime incomplètement déchloruré .

Un traitement par la strychnine à doses progressives (de 1 à 10 mg par jour), l'auréomycine (1,50 g par jour) et le régime sans sodium est institué, qui paraît améliorer l'état du malade . L'étude biologique du 12 donne des résultats comparables à celle de l'entrée, si ce n'est que la R.A. est à 40 volumes et que le taux de l'urée sanguine s'est élevé à 0,85 malgré une élimination urinaire de 20 g par litre. Numération : 3.000.000 G.R.

- 60 -

Malgré l'augmentation progressive de la diurèse, qui dépasse bientôt un litre, le poids du malade augmente au cours des jours suivants, nécessitant deux ponctions de 3 litres chacune, le 18 et le 20 .

Dans la nuit du 23 au 24, trois vomissements de sang abondants se produisent . Le 24, le malade est fatigué mais lucide, la T.A. est à 9,5 - 5,5; F.N. 2.700.000 G.R., hématokrite 29 % . Une somnolence apparaît dans la journée qui s'accuse progressivement . Le lendemain 25, le malade est obnubilé, en pleine confusion mentale . Surtout il est important de souligner que de gros troubles neurologiques objectifs, lesquels n'avaient jamais été constatés lors des 3 comas précédents, sont apparus : contractures musculaires réalisant un véritable état catatonique avec persévération des attitudes . Salves de myoclonies particulièrement marquées au niveau des biceps et des adducteurs de la cuisse . Les réflexes achilléens sont abolis . Il n'y a pas de signe de Babinski .

Après une brève phase d'amélioration, le malade meurt le 30 Janvier dans des circonstances non précisées .

Autopsie : ascite abondante; foie très augmenté de volume avec capsulite intense . Splénomégalie, également avec capsulite; thrombose localisée du tronc porte, un caillot blanc organisé, mais non adhérent, se prolongeant dans la veine splénique jusque dans la rate. Pas de varices œsophagiennes .

Histologie : cirrhose annulaire importante à larges bandes scléreuses . Les cellules des îlots parenchymateux isolés sont hyperplasiques, à gros noyaux souvent binucléés. Stéatose discrète .

Obs. n° 13 - Mme Raim...

Cette femme de 43 ans, couturière, a été admise dans le service le 10 Août 1953 pour une cirrhose ascitique avec dénutrition accompagnée d'une polynévrite sensitivo-motrice des membres inférieurs . A cette époque, l'altération rapide de l'état général et l'état fébrile prolongé qu'elle présentait avaient pu être attribués à l'existence d'une granulie péritonéale dont la laparoscopie avait apporté la preuve . La mise en oeuvre de l'antibiothérapie combinée amena d'ailleurs une reprise spectaculaire de l'état général en même temps que la courbe thermique redevenait normale .

../...

Un mois après le début de ce traitement cependant, apparaît une augmentation brutale de l'ascite qui avait considérablement régressé (26 Octobre).

Les jours suivants, l'abondance du liquide nécessite de nombreuses ponctions. En dix jours (du 24 Octobre au 3 Novembre) 22,500 litres de liquide sont ainsi évacués. Parallèlement, l'état de la malade s'altère à nouveau, l'appétit est nul, un état de somnolence s'installe progressivement.

Le 6 Novembre 1953, la malade est dans un état semi-comateux, hypothermique. Le pouls est petit et irrégulier; la T.A. maxima à 5, la minima imprévisible. Il existe un signe de Babinski bilatéral.

Devant ce tableau et en tenant compte des céphalées dont se plaint la malade depuis quelques jours, on suspecte une méningite tuberculeuse. Mais le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire est normal (liquide clair; albumine 0,25; sucre 0,75; éléments 1,8) ainsi que le fond d'oeil.

Le 7, le coma est complet, flaccide; les réflexes tendineux diminués, le signe de Babinski persiste; le pouls est à 100, la T.A. à 7/4; à l'auscultation du coeur on a la surprise de découvrir un souffle systolique mésocardiaque n'irradiant pas, non influencé par les changements de position de la malade, intense et rude. La sèche-ressée de la langue contraste avec l'ascite et l'œdème des membres inférieurs.

Divers examens sont pratiqués : G.R. 2.420.000; G.B. 4.800; avec 67 poly neutro. R.A. 67 v.; cholestérol total 1,50; estérifié 1,10; lipides totaux 5 g. Gras 0,7 cm³; thy-mol 50 U.V.; Kunkel 66,5; céphaline cholestérol +++; urée sanguine 0,55; protides totaux 49,5; Electrophorèse : albumine 26,5, alpha 1, 6,1; alpha 2, 13; beta 12,7; gamma 40,5. Donc hypoprotidémie, baisse des albumines avec augmentation des alpha 2 et des gamma. Cl plasmatique 2,8; Na 130 m.e.q.; K 2 m.e.q.; le taux extrêmement bas du potassium domine l'ensemble des résultats biologiques.

L'administration de potassium est aussitôt entreprise par voie veineuse (1,50 g de chlorure de potassium en perfusion lente dans un litre de sérum physiologique) et par voie buccale (8 g sous forme d'une potion de chlorure de potassium). Dès le lendemain (8.11.53), une amélioration très nette est observée; le coma a fait place à une certaine obnubilation qui

permet d'obtenir quelques réponses de la malade . T.A. 8-5; pouls 100 . On suspend alors les perfusions veineuses de potassium. Pendant quatre jours, la malade ne reçoit plus de potassium que par la bouche (8 g, puis 5 g par jour) ainsi que 300cm³ de plasma en perfusion .

Le 9 Novembre, l'amélioration s'accroît, la malade est parfaitement réveillée mais reste très abattue. Une rétention d'urines transitoires apparaît . Le potassium plasmatique s'est un peu relevé ; 3 m.c.q.; le Na est à 156 m.c.q.. Le 10 et le 11, la malade retrouve ses forces; le souffle cardiaque a disparu mais la T.A. reste basse, le pouls rapide à 100, le tracé électrocardiographique objective des signes typiques d'hypokaliémie : allongement de QT, ST curviligne avec T bifide . Une anorexie absolue persiste .

Le 12 Novembre 1953, le K plasmatique s'est encore amélioré : 4 m.c.q.; Na 128; protides totaux 50 g. L'évolution ultérieure sera favorable . La malade, revue récemment, est en excellent état .

Conclusion : la reprise brutale du syndrome ascitique et le coma hypokaliémique qui lui succéda paraissent avoir été provoqués par l'adjonction au traitement antibiotique (Rimifon + Streptomycine) de perfusions veineuses journalières de P.A.S..

Obs. N° 14 - M. Pass..

Ce malade âgé de 61 ans, est entré dans le service pour une ascite évoluant depuis un an . Il s'agit d'un éthylique ancien (2 à 3 litres de vin par jour, apéritifs, alcools) .

Le début a été marqué par trois poussées successives d'ascite : en Mai 1953, Juillet 1953 et Septembre 1953 . En Décembre 1953, à la suite d'une péritonite à colibacille ayant bien réagi à la tifo-mycine, la reproduction est devenue abondante et inéluctable, traitée par ponctions massives tous les 12 jours . Le malade est au régime normalement salé . L'appétit et l'état général sont assez bien conservés .

A l'entrée, en Mai 1954, l'ascite est volumineuse avec œdèmes contrastant avec l'amaigrissement . Les forces ont décliné depuis quelques mois .

Tests biologiques : Gros 1,9 cm³; thymol 11,1 U.V.; Hanger 0 Kunkel 42 U.V.; B.S.P. 58-30 %; prothrombine 48 %; électrolytes : chlore 100; réserve alcaline 44 v ; sodium 142 m.e.q.; potassium 4,3 ; protéides 66 g ; albumine 45 %; α_1 2,2; α_2 7,3; β 18,1; γ 26,1 ; hématocrite 43; G.R. 3.700.000 ; urée 0,50 g . Ascite : protéides 12 g ; Rivalta + ; lymphocytes 90 % ; présence de varices œsophagiennes .

Le malade est mis au régime pauvre en sodium et aux petites ponctions .

Pendant les 7 premiers jours, il consomme 420g de protéines et 3.000 calories; on soustrait 3.400 litres (moyenne : 480 cm³ par jour); la perte de poids est de 2,400 kg (reproduction 340 cm³ par jour) . La diurèse moyenne passe de 1.250 à 1.540 cm³ .

Les 7 jours suivants, soustraction : 7,3 litres; perte de poids 5,2 kg; reproduction moyenne 300 cm³ . La ration est de 120 g de protéines et 2.300 calories . La diurèse moyenne est toujours à 1.500 . Le chlore plasmatique est pratiquement inchangé . La natrémie s'abaisse à 126 m.e.q., tandis que le potassium monte à 5,2 et l'urée à 0,70 . Les œdèmes ont complètement disparu .

Les 4 jours suivants, la ration est à 110 g de protéine et 2.300 calories . La soustraction est de 4,2 litres (moyenne : 1.050) . La reproduction moyenne est de 250 cm³ . La diurèse est à 1.300 cm³, le pouls à 44 . Une anorexie intense avec asthénie s'installe . A la fin de cette période, le 5 Juin, natrémie 124 M.e.q.; kaliémie 8,3; azotémie 0,75 .

Dans la nuit du 5 au 6, une diarrhée survient avec 5 ou 6 selles liquides . L'asthénie est extrême, mais la conscience paraît conservée . Traitement : 500 cm³ de sérum physiologique salé à 8 p.1.000, plus 3 ampoules de sérum salé hypertonique à 20 % (en tout 10 g de sel) .

Dans la nuit du 6 au 7 Juin, la soif est intense, le malade boit plus d'un litre de liquide .

Le matin du 7 Juin, il a encore deux selles liquides. Il est moins fatigué . Le pouls est toujours très lent (44). Il reçoit encore 10 g de sel, dont 6 intraveineux et 4 par la bouche .

Le 8 Juin, le malade se sent parfaitement bien, l'appétit est revenu, le pouls est à 80 .

Bilan : sodium 116 m.e.q.; potassium 5,7 ; chlore 90; réserve alcaline 39 ; protides 60 g .

Au cours du traitement, le malade a reçu 341 m.e.q. de sodium pouvant faire prévoir une prise de poids de 2,400 kg! Il prend 2,500 kg .

L'interrogatoire a révélé un appétit inhabituel pour le sel diasal (qui est du chlorure de potassium) dont il affectionne la saveur brûlante et dont il se sert abondamment pour assaisonner la nourriture sans sel .

Obs. N° 15 - Par ...

Malade âgé de 54 ans dont l'ascite a débuté 45 jours avant le moment où nous le voyons .

Le début a été aigu : fièvre, douleurs abdominales, ictère et diarrhée . Le malade est alors traité par pénicilline et streptomycine . La température se normalise . La reproduction de l'ascite amène à ponctionner 14 litres au total .

A l'examen, l'asthénie et la dénutrition sont évidentes. L'ascite est de moyenne abondance avec un léger oedème des membres inférieurs . L'anorexie est intense . Il existe une érythrose palmaire ancienne . L'intoxication éthylique paraît inexistante . Deux antécédents sont à noter : un ictère au novar en 1920; des accès fébriles pseudo-palustres avec douleurs abdominales et diarrhées . Un épisode de ce genre a précédé l'ascite actuelle .

Devant ce syndrome ictéro-ascitique douloureux et fébrile, le diagnostic hésite un moment entre hépatite cirrhogène, cirrhose cholestatique - qu'élimine un Radiosélectan normal - et thrombose portale .

Tests : Gros 0,7 cm³ ; thymol 32 U.V.; Hanger ++; Kunkel 111; B.S.P. 92-63; prothrombine 40 %; cholestérol 1 g - estérifié 0,41; sodium 129 m.e.q.; potassium 4 m.e.q. ; G.R. 4.600.000; hémoglobine 86 % .

A partir du 12 Avril, on met en oeuvre le régime hypercalorique, pauvre en sodium, associé aux ponctions fractionnées .

../...

Du 12 Avril au 3 Mai, 8 ponctions retirent 15 litres d'ascite . L'amélioration est remarquable, le poids passe de 70 à 60 kg , les oedèmes disparaissent en 8 jours, la reproduction de l'ascite est stoppée au bout de 2 semaines, la diurèse moyenne s'élève légèrement de 600 à 900 cm³, l'appétit reparaît . A la fin de cette période les tests sont en faveur d'une certaine hémococoncentration :

Protidémie élevée à 86, hématocrite 47, chlore 122 m.e.q. le sodium (144), le potassium (5 m.e.q.) sont normaux, la réserve alcaline un peu basse (44 vol.), l'urée n'est pas dosée.

Mais le 3 Mai survient un vomissement . Les jours suivants l'appétit est mauvais, les fonctions sont suspendues . Un radiosélectan, pratiqué le 6 Mai, paraît fatiguer beaucoup le malade ; le 8 dans l'après-midi, l'asthénie s'accentue, le malade vomit tout son repas du soir et tombe dans le coma au cours de la nuit; il est inconscient, agité, sans signes neurologiques; l'ascite a totalement disparu . On injecte alors 500 cm³ de sérum glucosé additionné de 40 cm³ de sérum salé hypertonique et d'une ampoule de 10 cm³ de chlorure de potassium à 7,5 % .

Le 9 Mai, la conscience est un peu revenue; on injecte 500 cm³ de sérum glucosé intraveineux additionné de 20 cm³ de sérum salé hypertonique à 20 % et d'une ampoule de 10 cm³ de chlorure de potassium à 7,5 % .

Dans l'après-midi, on apprend que natrémie et kaliémie sont normales; par contre, le chlore est élevé (126 m.e.q.) et surtout la calcémie est à 22 mg, la réserve alcaline à 30 volumes, l'urée à 0,98 g . On injecte alors 40 cm³ de gluconate de calcium et 750 cm³ de sérum bicarbonaté à 14 p.1.000

Le 10 Mai, le malade lit son journal, manifeste de l'appétit, se souvient à peine de la période de coma . On injecte encore 4 ampoules de gluconate de calcium intraveineux.

Le 11 Mai la dose de calcium intraveineux est réduite à 20 cm³ tandis que 60 cm³ sont administrés par os .

Mais le 12 Mai, les troubles de la conscience reparaissent . Cependant la calcémie est remontée à 66 mg/litre, la réserve alcaline à 48 volumes . Sodium, potassium sont inchangés, le chlore (116 m.e.q.) et l'hématocrite (44) se sont sensiblement abaissés, l'urée est toujours à 0,90 g.

On reprend alors la voie veineuse à la dose de 40 cm³ par jour associés à 10 g. de bicarbonate de soude per os.

Le lendemain, les troubles psychiques s'estompent définitivement. Un bilan du 15 Mai montre le retour à la normale des signes biologiques ; calcium 85 mg/litre; sodium 138, potassium 4,7, chlore 113, hématoците 41, réserve alcaline 53 volumes, urée 0,64.

En 10 jours, le malade a repris 4 kg.- Or il a reçu 12 grammes de sodium représentant 520 m.e.q., ce qui pouvait faire prévoir, au taux moyen de 140 m.e.q. par litre, une reprise de poids de 3,700 kg. Il faut aussi remarquer que sur ces 4 kg, 2,500 kg ont été pris dans les 3 jours qui ont suivi la fin de la charge en sodium. Tout s'est passé comme si le sodium avait mis un certain temps à se diluer : la natrémie est un peu plus faible le 13 Mai que le 15 (138 contre 144 m.e.q.), l'urée, le chlore, l'hématocyte évoluent parallèlement.

Les jours suivants, l'amélioration clinique se confirme; un bilan du 23 Mai/^{no}montre pas de modification sensible par rapport au précédent. Dès lors la reprise des ponctions permet de réduire rapidement l'ascite et de ramener le poids à 60 kg sans que se produise aucun trouble clinique ou biologique nouveau, comme on témoigne, après assèchement, un dernier bilan du 29 Mai.

Calcium 87 m.e.q., sodium 133 m.e.q., potassium 4,5, chlore 113, réserve alcaline 42 vol., urée 0,57.

Obs. n° 16 - Lut...Eugène

Cet homme de 63 ans, diabétique, est hospitalisé le 12 Janvier 1954 pour un amaigrissement considérable datant de 6 mois environ, accompagné depuis peu d'augmentation de volume de l'abdomen. Il n'a reçu aucun traitement jusqu'à son admission.

A l'examen, en effet, l'ascite et les œdèmes contrastent avec la fonte musculaire. Le foie, dur, déborde de 4 travers de doigt. La rate n'est pas perçue.

Tests : cholestérol total 1,48 g; estérifié 1,40; lipides totaux 5,50; prothrombine 37 %; Gros 1,7 cm³; thymol 29 U.V.; Kunkel 18 U.V.; céphaline cholestérol 24 h. ++, 48 h. +++; électrolytes : Na 139 m.e.q.; K 4,3 ; Cl 100; R.A. 45 vol.; urée 0,19; G.R. 4.700.000; hématoците 51 %; protides totaux 76 g ; sérine 28 ; glöbuline 48; fer sérique 135 γ .

Du 13 au 25 Janvier, le malade reçoit un régime hyperprotidique salé - tout théorique car l'anorexie est intense - ainsi que 20 unités d'insuline par jour pour stabiliser son diabète qui ne se traduit que par une hyperglycémie modérée (1,50 g - 1,80 %) et une faible glycosurie .

13 litres d'ascite sont évacués en 4 ponctions : le poids passe de 89 à 82 kg . La reproduction moyenne journalière est de 500 cm³ . La diurèse passe de 0,600 litre à 1,500 litre . Mais l'état général est loin de s'améliorer; l'anorexie reste très marquée; la dénutrition augmente . Le malade est fatigué apathique, mais sans trouble psychique .

Le 26 Janvier, il devient indifférent, somnolent; il ne répond plus aux questions, ne s'alimente plus . La diurèse est tombée à 500 cm³ .

A l'examen oedème et ascite paraissent avoir augmenté . Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles; le cutané plantaire indifférent . Il n'y a pas de raideur musculaire .

ne
Les examens pratiqués/montrent pas de trouble caractérisé : Na 113 m.e.q.; K 4,4; urée 0,15; R.A. 56 vol.; glycémie 1,17 g.

Traitement : (les 26 et 27 Janvier) .

Régime sans sodium représenté uniquement par l'absorption de 3 boîtes de lait "Pennac" (1.800 calories) par jour . In-jection intraveineuse de 300 cm³ de plasma, ponction de 2 litres

Le 28, l'état est stationnaire; cependant la torpeur paraît un peu moins profonde . Le malade commence à s'alimenter . Na 143 m.e.q.; K. 3,7 .

On ajoute au traitement 40, puis 60 cm³ de sérum glucosé hypertonique intraveineux + 3 g de chlorure de potassium per os . Nouvelle ponction de 2 litres .

Le 30 janvier, la torpeur et l'état confusionnel sont à nouveau très marqués. Flaccidité musculaire avec abolition des réflexes rotuliens et achilléens . Babinski bilatéral . Urée 0,20; R.A. 44 vol.

Mais à partir de ce jour, le tableau s'améliore rapidement : le 1er Février l'obnubilation a disparu . Le 2, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux; il n'y a plus de signes de Babinski. Le 4, l'étude biologique montre : Na 140 m.e. q.; K 4,6; Cl 100; R.A. 51 vol.

Bientôt l'anorexie disparaît, la diurèse remonte à 1,500 litre; l'assèchement de l'ascite et des œdèmes sera obtenu en 3 semaines sous l'influence du régime sans sodium et de quelques ponctions; si bien que le malade peut quitter l'hôpital le 9 Mars dans un état relativement satisfaisant .

Mais il devra être réhospitalisé le 20 Mars, soit 11 jours plus tard, lors d'une poussée ictérique précédée de douleurs abdominales et de myalgies très vives des membres inférieurs . Dès lors, l'ascite se reconstitue, la cachexie s'accroît rapidement et la mort survient le 6 Avril 1954 .

Cet ictère terminal, survenu 60 jours après la première injection de plasma, a été attribué à une hépatite d'inoculation .

Conclusion : Les deux faits majeurs de cette observation nous paraissent être :

- a) l'absence de tout trouble électrolytique apparent lors de l'apparition du coma
- b) la guérison sous l'influence du plasma et du sérum glucosé hypertonique, sans aucun apport de sel .

Autopsie : ascite abondante - foie typique de cirrhose de Laennec . Pas de varices œsophagiennes . Pas d'hémorragie digestive .

Histologie : très grosses altérations nécrotiques diffuses du parenchyme qui présente une cirrhose périportale annulaire assez importante . Les éléments de parenchyme restant sont très altérés .

Gros ictère tissulaire avec images de thrombi biliaires.

Obs. N° 17 - Bour..Joanne

Femme de 57 ans, cirrhotique, hospitalisée au troisième mois d'une poussée ictéro-ascitique accompagnée d'anorexie, épistaxis, dénutrition rapide .

A l'entrée, le 6 Septembre 1954, l'ictère est généralisé, d'intensité moyenne; l'abdomen est fortement distendu, les œdèmes modérés, la fonte musculaire intense . Il n'y a pas de signes neurologiques, le psychisme est normal.

Biologie : cholestérol total 1 g; lipides totaux 2,60 g; bilirubine totale 60 mg; diazo-réaction 7 secondes; Gros 0,9 cm³; thymol 46 U.V.; Kunkel 128 U.V.; céphaline cholestérol 24 h. +++; 48 h. ++++ . Electrophorèse : protéides totaux 86 g; albumine 18,6; globulines α_1 6,09; α_2 3,25; β 10,70; γ 61,6 . Electrolytes : Na 139; K 3,6; Cl 107; R.A. 30 vol.; urée 0,26 .

Traitement : régime hyperprotidique sans sodium (tout théorique du fait de l'anorexie) . Une seule ponction d'ascite est pratiquée trois jours après l'entrée, le 9 Septembre ; le poids passe de 68 kg 400 à 64 kg 300 ; il restera sensiblement à ce chiffre par la suite .

Dès le lendemain cependant apparaissent des signes de précoma : torpeur diurne, insomnie nocturne, agitation avec petites bouffées délirantes . La langue est sèche, l'anorexie absolue . Il n'y a aucun signe neurologique objectif .

Le bilan électrolytique du 11 Septembre fait apparaître une hyponatrémie notable : Na 123 m.e.q.; K 4,3; Cl 89 ; R.A. 40 vol.

Aucun traitement n'est cependant entrepris.

Le 13, état général inchangé: Na 128 m.e.q.; K 4,3; Ca 57 mg; urée 0,45 .

Dès ce moment, le coma est complet : coma flaccide avec abolition des réflexes ostéo-tendineux. Cutané plantaire en flexion. Mouvements pendulaires des globes oculaires .

Il s'aggravera inexorablement malgré toutes les tentatives de traitement y compris l'injection, le 18 Septembre, jour du décès, de 250 cm³ de glutamate de calcium intraveineux. Un dernier bilan pratiqué peu de temps avant la mort avait montré: Na 125 m.e.q.; K 3,6; Cl 104; Ca 73 mg; urée 0,55 .

Autopsie : foie atrophique irrégulier, d'aspect légèrement clouté, à petits nodules confluents .

Histologie : énorme cirrhose faite de très larges bandes fibreuses richement cellulaires, avec nombreux néocanaux, remaniant le parenchyme hépatique dont les îlots lobulaires, de surface réduite, sont faits de cellules présentant d'importantes altérations dégénératives . Ictère tissulaire notable .

Obs. N° 18 - Rem.. Irène

Cette malade de 59 ans, atteinte de cirrhose atrophique hypertrophique, a fait un bref séjour dans le service en Mars 1953 lors d'une première poussée oedémato-ascitique rapidement régressive .

Lors de cette première hospitalisation, le diagnostic clinique a été confirmé par l'étude biologique : Gros 1,3 cm³; thymol 14; Kunkel 84; céphaline cholestérol ++; électrophorèse: protides totaux 75; albumine 29; globulines α_1 3,6; α_2 6,6; β 23,2; γ 38,4; urée 0,21 et par la ponction biopsie :

L'examen du fragment prélevé montre une fibrose importante formant un énorme placard scléreux entourant des nodules d'hyperplasie cellulaire dont certains ont un parenchyme peu altéré . Infiltration inflammatoire modérée .

Six mois plus tard, le 21 Octobre 1953, cette malade doit être réhospitalisée : l'état de dénutrition s'est fortement accentué en quelques mois . L'ascite, volumineuse, s'accompagne d'oedème des membres inférieurs, la diurèse ne dépasse pas 500 cm³. Il n'y a pas d'ictère. Le psychisme est normal .

On institue un traitement associant le régime hyperprotidique salé à l'évacuation fractionnée de l'ascite .

Du 21 Octobre au 1er Novembre, 15 litres de liquide sont évacués. Le poids passe de 57 à 47 kg. La reproduction moyenne journalière est de 500 cm³ .

Mais l'état général ne s'améliore pas . La malade, très asthénique, s'alimente mal .

Après deux nouvelles petites évacuations (1,600 litre le 5 Novembre, puis 2 litres le 7) les ponctions sont abandonnées.

Cependant, le 18 Novembre, onze jours après la dernière ponction, apparaissent des signes de précoma : obnubilation, confusion mentale, signe de Babinski bilatéral .

Bien qu'il n'y ait pas de trouble hydro-électrolytique apparent : (Na 142,5; K 4,7; urée 0,47) on prescrit 10 grammes de chlorure de potassium par jour, par voie buccale .

Le 19 Novembre, le coma est complet : c'est un coma calme qui s'accompagne d'un syndrome pseudo-méningé (raideur de la nuque très nette avec signe de Kernig), de contracture des masses musculaires des membres, et de modifications des réflexes . Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. Il existe un clonus inépuisable du pied, un signe de Babinski bilatéral . Aux membres supérieurs, les doigts de la main sont à demi fléchis, pouces en opposition (main d'accoucheur) . Il n'y a aucune paralysie.

Les bruits du cœur sont normaux, la tension artérielle à 10-7.

Biologie : cholestérol total 1,90 ; estérifié 1,50; lipides totaux 5,25; Gros 0,9 cm³; thymol 66 U.V.; Kunkel 116 U.V.; céphalino cholestérol 24 h. + ; 48 h. +++ .

Il n'y a toujours pas de trouble électrolytique notable: Na 144; K 4,5; Cl 109 m.e.q.; hématokrite 42; par contre la R.A. est abaissée à 32 vol.

L'adjonction au traitement d'extraits hépatiques (100 g) et de perfusions veineuses de lévulose-choline reste sans effet sur l'évolution . Le 20 Novembre, le coma s'est encore accentué et la mort survient le 24 .

Autopsie : ascite abondante . Nombreuses adhérences péritonéales . Le foie est clouté mais non atrophique (1.600 g). La rate très augmentée de volume (350 g) . Présence de purpura sur les parois de l'abdomen et les anses iléales .

Obs. N° 19 - M.Buf...

Malade de 55 ans, éthylique, dont les premiers troubles remontent à un an - Ceux-ci ont consisté en un amaigrissement accompagné d'ictère, d'épistaxis, et, depuis 6 mois, d'une ascite ponctionnée à intervalles espacés .

A l'entrée en clinique, le 2 Mai 1954, l'ascite est volumineuse avec oedème remontant jusqu'aux genoux, grosse altération

de l'état général dominée par la dénutrition, l'asthénie et l'anorexie .

Tests : Gros 1 cm³; thymol 37 U.V.; Hanger +++; Kunkel 92; cholestérol total 1,6; estérifié 0,8; prothrombine 30 %. Electrolytes : chlore 106, sodium 155; potassium 4 . Présence de varices oesophagiennes .

On met en oeuvre le régime pauvre en sodium combiné aux ponctions (19,6 litres en 11 jours - moyenne quotidienne 1.630 cm³). L'effet est spectaculaire : la reproduction de l'ascite est nulle; la diurèse élevée (moyenne 2.020); les urines contiennent 4 à 6 m.c.q. de sodium et 12 à 15 de potassium par litre . En moins de deux semaines le poids passe de 77 kg à 58,300 kg, les oedèmes ont fondu, le ventre est plat, l'ictère s'est estompé, l'asthénie est moindre; un appétit formidable est apparu . Pendant trois jours encore, le malade, euphorique, est en excellent état .

Mais brusquement, le 16 Mars, apparaissent des douleurs abdominales violentes accompagnées de vomissements et d'une odeur spéciale de l'halcine . Aussitôt il tombe dans un coma vigil avec agitation, incohérence, incontinence sphinctérienne.

Tests 18 Mars : Sodium 140; potassium 3,8; chlore 3,55 % ; urée 0,43; hémocrite 34 %; protides 81; glycémie 0,97; Réserve alcaline 48 volumes .

Ce coma se prolonge pendant neuf jours au cours desquels aucune modification notable du Cl, du sodium, du potassium ou des protides ne paraît intervenir (en dehors de l'effet des solutions injectées) .

- le 20 Mars	Sodium : 130	Potassium 3,7
- le 22 Mars	Sodium : 131	Potassium 4,2
- le 24 Mars	Sodium : 130	Potassium 5,3

Seuls sont observés un abaissement terminal de la réserve alcaline et une élévation considérable du taux de la glutamine sanguine : 68 mg . A ce moment, le coma devenu très profond s'accompagne d'une respiration ample, stertoreuse, et le malade meurt le 25 Mars .

L'administration de sérum glucosé et salé n'a pas eu d'action manifeste; celle de 10 grammes de sel en trois jours a fait disparaître un peu d'ascite tandis que la natrémie s'abaissait de 140 à 130 m.c.q. du fait de la dilution .

Autopsie : petite quantité d'ascite . Cirrhose atrophique sans nodule . Splénomégalie avec péricapnrite intense . Pas d'hémorragie intestinale . Les varices œsophagiennes ne sont pas rompues . Système porte perméable .

Histologie : grosse cirrhose à larges bandes scléreuses très inflammatoires découpant le parenchyme hépatique en lobules. Ce parenchyme est dans l'ensemble peu altéré .

Légère hyperplasie adénomateuse visible dans certaines zones .

Obs. N° 20 - Gir.. Marius, 50 ans

Malade porteur d'une cirrhose éthylique dont le début a été marqué en 1952 par des épistaxis et des gingivorragies répétées coïncidant avec l'apparition d'œdèmes malléolaires. Cependant la première poussée ascitique n'a lieu qu'en Avril 1954 et le malade est hospitalisé dans le service le 4 Novembre 1954 du fait de l'altération progressive de l'état général .

A l'entrée, l'anasarque (ascite, œdème des membres et des bourses), le tremblement, le syndrome vasculaire sanguin (angiomes stellaires diffus prédominant à la base du thorax), l'anorexie absolue orientent vers une poussée aiguë de décompensation .

Des examens sont pratiqués, qui montrent : cholestérol total 1 g; estérifié 0,49 ; lipides totaux 3,25 g; prothrombine 25 % avec déficit considérable en proaccélérine . Gros 0,9 cm³; thymol 33 U.V.; Kunkel 84 U.V.; céphaline-cholestérol +++; électrophorèse : protides totaux 64 g; albumine 26; globuline α_1 3,7; α_2 4,5; β 12,5; γ 53 .

A partir du 4 Novembre, on institue un traitement par le régime sans Na associé aux ponctions répétées auquel on adjoint, pour lutter contre l'anorexie, 150 mg par jour de Cortisone. En huit jours, le malade perd 6 kg; il commence à s'alimenter. Mais, dans l'après-midi du 10, l'apparition de quelques bouffées délirantes motive la prescription de sirop de chloral, suivie au cours de la nuit de l'injection intramusculaire d'une ampoule de Largactil et d'une ampoule de Phénergan . Le lendemain matin, le malade est subcomateux, agité, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs; il n'y a pas d'autre signe neurologique .

Tests : Cl 106 m.c.q.; R.A. 48 vol.; urée 0,37; glycémie 1,08; Ca 88; glutamine 9 mg %. L'essai de traitement par la strychnine est rapidement interrompu du fait de l'hyperrefléxivité. Le 11 et le 12, le tableau ne change guère; le 13, l'obnubilation est encore nettement marquée. Elle s'estompe progressivement à partir de cette date mais la conscience n'est normale que le 17 Novembre .

Il s'agit donc d'un épisode comateux prolongé, provoqué par l'administration d'un "cocktail" de sédatifs . A la suite de cet épisode, le traitement est repris normalement; il n'y a plus aucun trouble neurologique jusqu'au 5 Décembre, date à laquelle le malade meurt brutalement au cours d'un grand syndrome hémorragique avec collapsus cardio-vasculaire .

Autopsie : cirrhose atrophique; présence d'un piqueté hémorragique sur tout le péritoine .

Histologie : cirrhose annulaire à larges bandes enserrant de petites zones de lobules dans lesquelles les cellules parenchymateuses sont relativement peu altérées . Grosse infiltration inflammatoire dans les bandes scléreuses .

Obs. n° 21 - M. Ler.. 36 ans

Chez cet homme robuste de 36 ans, boiseur au mètre, très bien portant jusqu'à là, le début prend la forme d'un ictère franc indolent, précédé d'un état grippal accompagné de malaises d'asthénie et d'une légère élévation thermique durant 48 heures. Les examens pratiqués alors montrent un cholestérol normal (1,54 g.), un thymol un peu élevé (37 U.V.) .

L'ictère, très bien toléré pendant trois semaines, paraît s'estomper quand, brutalement, le 7 Novembre 1953, apparaissent des vomissements répétés qui motivent l'admission du malade.

A l'examen, le 9 Novembre, il existe une torpeur très discrète, sans confusion mentale nette . L'ictère est intense, légèrement flamboyant; le bord inférieur du foie n'est palpable qu'au creux épigastrique, la langue est sèche . Il n'y a aucun trouble neurologique objectif. Un seul signe attire l'attention: l'odeur particulière de l'haleine et des urines, encore peu marquée, mais qui s'exagérera les jours suivants dans de telles proportions qu'elle sera perçue à distance . La température est normale, la diurèse de 2 litres .

Sur la seule modification du tableau clinique, pourtant bien discrète encore, et sur l'apparition inopinée des vomissements au cours d'une hépatite d'évolution jusque là sans histoire, on pose le diagnostic d'ictère catarrhal aggravé .

Biologie : bilirubine directe 173 mg % ; cholestérol total 1,60 g ; ostérifié 1,20 g ; rapport 75 % ; lipides totaux 6,50 g Gros 0,8 cm³ ; thymol 62 U.V. ; Kunkel 67 U.V. ; céphaline-cholestérol +++ ; prothrombine 30 % ; protides totaux 66 g ; sérine 33 ; globuline 33 ; urée 0,36 ; urée urinaire 18 g par 24 heures . En somme ces perturbations sont dominées par la chute du taux de prothrombine, les modifications des tests de floculation (surtout le Gros), l'absence de signe d'atteinte rénale (urée et culot urinaire normaux) .

Aucune étiologie patente ne peut être invoquée : il n'y a eu aucune injection dans les trois mois précédents et les sérodiagnostics de leptospirose faits à l'Institut Pasteur seront négatifs.

Traitement : vitamine K + 500 g d'extraits hépatiques + 500cm³ de sérum glucosé + 1 mg d'atropine par jour .

Les jours suivants, la torpeur s'accuse, la confusion mentale devient évidente, bien que le malade reste calme en dehors de brèves poussées délirantes qui s'accompagnent bientôt de crises de hoquet répétées avec brusques contractions des muscles abdominaux et de mouvements incessants de rotation de la tête . L'intolérance gastrique est absolue . Coeur et tension artérielle sont normaux . La diurèse se maintient à 1,500 litre . Il n'y a toujours pas de signes neurologiques objectifs .

La matité hépatique paraissant avoir disparu, l'atrophie hépatique est confirmée par péritonéoscopie (Dr. Ricordeau) qui montre un lobe droit petit et rétracté, flottant dans sa capsule, découvrant largement la vésicule qui est normale. Le lobe gauche paraît moins atteint par le processus atrophique.

Etude biologique du 16 Novembre : lipides totaux 7,25 g ; prothrombine 29 % ; Gros 0,9 cm³ ; thymol 68 U.V. ; Kunkel 81 U.V. ; Na 142 ; K 3,5 ; Cl 103 ; urée 0,35 ; glycémie 1,41 g %.

Le 17, le traitement de Ducci est entrepris : le malade est mis à la cortisone à doses massives (1 g par jour) en association avec la pénicilline, la réhydratation par sérum glucosé et le chlorure de potassium, en même temps qu'est faite une

tentative d'alimentation par sonde duodénale . Mais aucune amélioration n'est observée; l'agitation devient permanente, le coma s'aggrave, la température, normale jusque là, monte à 38° et la mort survient 36 heures après le début de ce traitement . Un dernier dosage électrolytique (18/11) a montré : Na 158; Ka 3,6 .

Autopsie : petite quantité d'ascite. Foie brun avec petits nodules . Vésicule, estomac, oesophage normaux . Adénopathies mésentériques . Oedème pulmonaire marqué .

Histologie (ponction biopsie) : tissu fibro-scléreux très dense, non inflammatoire, au sein duquel ne subsistent pratiquement que des images de néo-canaux et, à l'extrémité du fragment, une plage de cellules hépatiques montrant d'importantes lésions dégénératives .

Obs. N° 22 - Louise Jou...

Malade âgée de 67 ans, hospitalisée le 8 Septembre 1953 pour un ictère évoluant depuis 5 semaines . Il s'agit d'un ictère d'apparition silencieuse, sans fièvre, sans douleurs ni prurit, accompagné seulement d'asthénie et d'anorexie, chez une malade qui avait déjà eu un épisode ictérique - de 5 semaines également - en 1940, n'avait reçu récemment aucune injection, aucun traitement pouvant faire suspecter une inoculation virale.

A l'examen lors de l'entrée à l'hôpital, l'ictère était intense, la malade amaigrie, fatiguée, le ventre ballonné, le foie non perçu; le reste de l'examen était négatif.

Etude biologique : cholestérol total 1,36 g ; estérifié 1 g ; lipides totaux 4 g ; bilirubine 148 mg avec diazo-réaction immédiate . Prothrombine 50 % ; Gros 0,9 cm³; thymol 44 U.V. Kunkel 108 U.V. ; céphaline-cholestérol ++ ; Electrophorèse : protéides totaux 65 g ; albumine 35 ; globuline alpha 1 : 4,6 ; alpha 2 : 5,3 ; beta 12,4, gamma 42,5 . Donc baisse des albumines avec forte hypergammaglobulinémie . Galactosurie très perturbée; urée 0,25, F.N. 3.430.000 G.R., 9.400 G.B. avec 81 % de poly .

Dans les jours qui suivent l'hospitalisation, l'état général s'aggrave: la malade est abattue, prostrée, répond aux questions de façon incohérente . L'apparition de ces signes neurologiques aussi bien que les profondes perturbations des

constantes biologiques font redouter la transformation maligne de cet ictère d'allure jusque là banale .

La laparoscopie confirme ce diagnostic en montrant un foie très petit, globuleux, légèrement mamelonné, brun clair, découvrant notablement la vésicule, présentant une capsulite importante . Il existe une lame d'ascite .

A partir du 15 Septembre est institué un traitement par les corticoïdes : on injecte d'abord pendant 48 heures 500 mg d'A.C.T.H. qui provoquent une disparition rapide des troubles psychiques, une étonnante restauration de l'état général en même temps qu'un certain degré d'euphorie . Cependant les tests biologiques sont toujours aussi sévèrement modifiés : le 17 Septembre, cholestérol total 1,42; estérifié 1,10 ; lipémie 4,15; tests de floculation inchangés; fibrinémie effondrée 1,10 % ; prothrombine 58 % .

Quelques signes d'hypercorticisme apparaissent : oedème de la face et des chevilles, légère poussée hypertensive; hyperglycémie à 1,48 g qui s'atténuera par la suite .

Les jours suivants le bénéfice acquis paraît se confirmer . Mais l'apparition de signes d'intolérance au niveau des zones d'injection fait supprimer l'ACTH intramusculaire après cinq jours de traitement . On le remplace par une perfusion veineuse de 5 mg par jour pendant 5 jours, puis 500 mg par jour de cortisone par voie orale . Ce dernier traitement poursuivi pendant 9 jours est très bien toléré : le 5 Octobre l'ictère a fortoment régressé, l'état général paraît satisfaisant; il n'y a plus aucun trouble psychique .

Mais la biologie est toujours inchangée : Gros 0,9 cm³; thymol 70 U.V.; Kunkel 78 U.V. ; céphalino-cholestérol ++; prothrombine 39 %; fibrine 2,57 g .

On arrête la corticothérapie le 5 Octobre mais brusquement, dans la nuit du 11 au 12- et peut-être à la suite d'un épisode diarrhéique de 4 jours - apparaît une agitation accompagnée de douleurs diffuses . Le 12 au matin, la malade est comateuse, ne répond plus aux questions; la langue est sèche. La T.A. est passée de 15 - 9 à 10,5 - 7; il n'y a cependant aucune modification électrolytique notable : Na 142; K 3,9; Cl 100; R.A. 52 vol.

La corticothérapie à la dose de 1 g par jour, aussitôt reprise, entraîne une nouvelle rémission spectaculaire mais cette fois sans lendemain ; le coma reparaît après 48 heures et la malade meurt 4 jours après malgré la poursuite du traitement .

A l'autopsie : le foie, atrophique, de couleur chamois, pèse 800 g .

Histologie : cirrhose annulaire débutante ; altérations parenchymateuses considérables avec importante surcharge stéatosique . Il existe quelques zones de nécrose des cellules parenchymateuses au niveau desquelles on observe de petits lacs hémorragiques réalisant de petit foyer d'atrophie rouge . Ictère tissulaire important .

Obs. N° 23 - Hou.. Christiane, 30 ans

Le début de la maladie, si banal qu'il n'attira en rien l'attention du médecin traitant qui nous l'a rapporté, prit la forme d'un ictère progressif indolent, apparu le 27 Octobre 1954 . Le diagnostic d'ictère catarrhal fut porté et l'évolution des premiers jours sembla tout d'abord confirmer un pronostic a priori bénin : bon état général ; la courbe thermique prise seulement à partir du 4 Novembre, témoigne seulement d'un léger mouvement fébrile qui ne dépasse pas 38°4 et s'estompe après quelques jours .

Mais le 12 Novembre, soit 2 jours avant l'entrée à l'hôpital, surviennent des vomissements bientôt accompagnés d'intolérance alimentaire totale . Deux autres signes : un épistaxis et un hématome spontané de la fesse contribuent à donner l'alarme. Cependant la Température est à 37°, la tension artérielle normale, l'examen clinique négatif . Formule sanguine le 8 Novembre : 4.500.000 G.R. , 7.400.000 G.B. avec 80 % de polynucléaires . T.S. 3' ; T.C. 9'30 ; thymol 13 U.V..

Traitement : 600.000 Unités de pénicilline et 1 g de streptomycine par jour associés à 1.000 gamma de vitamine B12 et après 48 heures, à 100 puis 75 mg de cortisone .

La malade est hospitalisée sur ces entrefaites le 14 Novembre 1954 . L'ictère est alors intense, légèrement flamboyant . Il n'y a pas de torpeur mais un état de confusion mentale très net, accompagné d'une certaine agitation, de mouvements incoordonnés de la tête et des membres supérieurs .

A l'examen, le ventre est souple, le foie et la rate ne sont pas perçus; le coeur est normal; la T.A. à 11-6; l'examen neurologique négatif. Le diagnostic d'ictère catarrhal aggravé est alors porté sur l'apparition des troubles psychiques.

Traitement : pénicilline et streptomycine aux mêmes doses; 200 mg de cortisone par jour, une demi ampoule de largactil, 500 cm³ de sérum glucosé rectal.

Le 15, l'aggravation est évidente. Coma complet avec bouffées d'agitation psycho-motrice; plaintes; soubresauts musculaires, incontinence sphinctérienne. L'ictère, flamboyant, s'accompagne de quelques pétéchies apparues aux points de frottements et de gingivorragies. Coeur normal. T.A. 13-9; réflexes ostéo-tendineux vifs avec Babinski bilatéral, triple retrait, retard de la déglutition. Il n'y a pas de raideur musculaire; les pupilles sont en mydriase, le fond d'oeil est normal.

Examens complémentaires : Na 140 m.e.q.; K 4 m.e.q.; Cl 99 urée 0,20 par litre de sang. Ca 97 mg % : il n'y a donc aucune perturbation électrolytique notable. Par contre le dosage de la glutamine sanguine montre une élévation considérable: 50 mg %.

Traitement : cortisone 500 mg par jour; glutamate de Ca à 5 %, 500 cm³ intraveineux.

s'

Mais le 16, le tableau est aggravé : T à 38°9 ; coma encore plus profond, réflexes ostéo-tendineux abolis, cutané-plantaire indifférent. Gros troubles de la déglutition. T.A. 13-9, urée 0,27; glycémie 0,92. Le jour même, la fièvre monte à 39°5 et la malade meurt dans la soirée sans que le traitement ait paru apporter aucune modification à cette évolution fatale.

Autopsie : foie atrophique, mou, de couleur chamois, rate un peu augmentée. La muqueuse gastrique est normale, mais le mésentère et le méso-colon sont parsemés d'ecchymoses. Volumineux hématome occupant toute la loge pancréatique.

Histologie : ininterprétable.

Obs. N° 24 - Hal.. Alexandrine, 53 ans

Cette malade entre dans le service le 14 Septembre 1954. En Juillet 1954, un mois après une intervention (réfection de périnée), elle constate l'augmentation de volume progressive de son ventre qui s'accompagne bientôt de douleurs épigastriques en barre, puis de diarrhée et, seulement à la fin du mois d'Août, d'un ictère très progressif qui reste apyrétique jusqu'au dernier jour précédant l'hospitalisation.

A l'entrée, l'ictère est franc, généralisé; un volumineux météorisme abdominal empêche de palper le foie chez cette femme grasse. Il existe une ascite et des œdèmes des membres inférieurs discrets. L'examen neurologique est négatif; le psychisme normal, l'état général peu altéré, il n'y a pas de fièvre.

Examens avant l'admission : formule et numération 4.150.000 G.R., 6.800 G.B. avec 71 % de poly; urée 0,20 par litre; thymol 22 U.V.; Na 134,5 m.e.q.; K 4 m.e.q.. Seule perturbation notable : un cholestérol total à 1,15 g, 15 jours avant l'hospitalisation, n'avait pas attiré l'attention.

Devant l'évolution insolite de ce syndrome ascito-ictérique on évoque les diagnostics soit de cirrhose éthylique latente, décompensée par l'intervention chirurgicale, soit de pyléphlébite qu'évoquent les douleurs épigastriques. Mais, dans la nuit du 15 au 16, la malade est reprise de violentes douleurs abdominales. Le lendemain matin, la T.A. est à 8-6, la diurèse de 250 cm³; la T. à 38°. Surtout est apparue une somnolence prononcée avec confusion mentale. La langue est sèche, la soif vive, l'examen neurologique négatif.

Le palper de l'abdomen est très douloureux. La ponction d'ascite ramène un liquide franchement louche, non-sanglant, contenant 10 g d'albumine et dont le culot de centrifugation, important, comporte 91 % de poly non altérés. L'ensemencement sur gélose Veillon révèle la présence d'un *Escherichia paracoli*, sensible seulement au chloramphénicol.

Il existe donc une péritonite purulente, apparue sans cause évidente, qui est probablement responsable de l'aggravation à laquelle on assiste. Mais ces résultats ne sont connus que le lendemain et l'on perd 24 heures avant d'instituer le traitement antibiotique.

Le lendemain 17, le tableau s'est peu modifié, si ce n'est que la torpeur, qui s'est accusée, s'accompagne de plaintes et d'agitation et qu'une fétidité hépatique de l'haleine est apparue. Les résultats des prélèvements faits le 15 confirment la grande défaillance hépatique : bilirubine 94 mg % ; cholestérol total 0,61 g; estérifié 0,20 ; Gros 0,9 cm³; thymol 33 U.V.; Kunkel 91 U.V.; céphalino-cholestérol 24 heures ++, 48 heures +++ ; galactosurie très perturbée (25,53, 40, et 30 g par litre d'urine). Formule, numération 14.500 G.B. avec 92 % de poly; Na 134; K 4; Cl 109; R.A. 52 volumes.

La malade reçoit 2 millions de pénicilline + 1,50 g de tifomycine intramusculaire + 1,50 g de streptomycine dans l'ascite.

Le 18 cependant, le coma est complet, flaccide; la respiration ample, stertoreuse, les réflexes ostéo-tendineux conservés mais faibles s'accompagnent d'un signe de Babinski bi-latéral et d'un signe d'Hoffmann. La recherche du stylo radial reproduit une sorte de signe d'Hoffmann avec flexion de la troisième phalange sur la seconde au niveau des cinq doigts. Pas de troubles sphinctériens. Les pupilles sont en mydriase. Il existe des mouvements de latéralité de la tête et un mouvement pendulaire des globes oculaires. Le syndrome ascitique est stationnaire, la Température toujours à 37°2, la T.A. à 9-5, la diurèse nulle.

La ponction lombaire faite en l'absence de tout signe méningé ramène un liquide clair, non hypertendu (14 cm d'eau) contenant 0,25 g par litre de protides totaux.

Biologie : Na 142 m.e.q.; K 5,8; Ca 71 mg; R.A. 49 vol.; urée 0,95; glutamine dans le sang 52 mg %.

Malgré la réhydratation et la poursuite du traitement antibiotique, la malade meurt dans la nuit du 18 au 19, au cours d'une poussée fébrile à 40°5.

Autopsie : ascite trouble. Foie réduit à une lame de parenchyme, avec deux gros nodules de couleur plus claire mais de consistance aussi molle. Vésicule calculeuse, cholédoque libre. Système porte normal. Quelques zones hémorragiques sur l'intestin grêle mais pas de sang dans le tube digestif.

Histologie : remaniement considérable, de type dégénératif, du parenchyme hépatique où la structure normale n'est plus représentée que par les zones moyennes de certains lobules dont les cellules sont souvent marquées par une stéatose assez importante . Partout ailleurs les cellules ont disparu et sont remplacées par un tissu fibreux jeune richement infiltré d'éléments inflammatoires enserrant des îlots de cellules hépatiques nécrosées . Ictère tissulaire important .

Obs. N° 25 - Bos.. Louis, 61 ans

Malade suivi dans le service depuis le 4 Août 1954 pour un ictère à rechute : première poussée le 5 Janvier 1954, ictère franc, indolent, apyrétique, avec selles décolorées. L'ictère s'estompé après trois semaines en laissant persister un subictère conjonctival qui subsistera .

Le 20 Juin, rechute . La persistance de l'ictère fait décider l'hospitalisation . A l'entrée, malade en bon état général; l'ictère est franc, les selles normalement colorées, le foie nettement augmenté de volume, ferme; la rate n'est pas perçue; pas d'ascite .

Devant les perturbations biologiques (cholestérol total 1,60 g; lipides totaux 8,50 g; prothrombine 35 % ; galactosurie 10, 24, 16 et 11 % ; Gros 1,2 cm³; thymol 90 U.V.; Kunkel 92 U.V. ; céphaline-cholestérol 48 heures ++++), la présence au tubage d'une bile abondante, et malgré les antécédents éthyliques certains du malade, on s'oriente d'abord vers un diagnostic d'ictère à rechute par hépatite .

Cependant, 9 tubages duodénaux n'apportent en un mois aucune amélioration. Deux éléments nouveaux sont acquis, qui conduisent à reviser le diagnostic . Ce sont : d'abord l'existence d'une cirrhose hépatique qu'affirme la laparoscopie; cirrhose qui s'accompagne de varices œsophagiennes et même d'hémorragies intestinales; ensuite, la notion d'une anémie oscillant autour de 2.000.000 . Anémie hyperchrome (1,25) avec bilirubinémie totale 90 mg , indirecte 38 mg; fer sérique 250 gamma, résistance globulaire normale; urobilinurie permanente . Réaction médullaire fortement érythropoïétique. Ces caractères conduisent à admettre la participation d'un processus hémolytique et l'étude immuno-hématologique révèle la présence dans le sang d'une thrombo-agglutinine chaude .

On en est là des discussions diagnostiques quand, trois mois après l'entrée dans le service et alors que l'état du malade n'inspire aucune inquiétude, survient un coma brutal :

Le 13 Octobre 1953, apparaissent inopinément des troubles de la conscience ; somnolence non invincible, confusion mentale avec incontinence spinctérienne, la température est à 38°, la T.A. à 16-6 . L'examen neurologique montre une discrète hypertonie musculaire, un tremblement des extrémités et même une fibrillation musculaire prédominant au membre supérieur. Il n'y a pas de raideur méningée; les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, le cutané plantaire en flexion . Fond d'oeil normal .

Le 14 Octobre, la température atteint 39°5 le matin, 40°5 le soir . Le coma est complet . Tremblements et hypertonie ont disparu faisant place à une hypotonie musculaire . Les réflexes ostéo-tendineux sont conservés . En dehors de ces signes neurologiques, l'examen ne montre que quelques râles aux bases pulmonaires .

Biologie : Na 133 m.e.q.; K 2,7 ; Ca 54 mg (??) Cl 100, R.A. 45 vol.; urée 0,45; glycémie 1,54 g; hémocrite 29 % .

Le dosage de la glutamine montre une élévation considérable : 49 mg % . l'hémoculture pratiquée le même jour est positive : il s'agit d'un colibacille sensible seulement à la streptomycine et à la chloromycétine .

Eléctroencéphalogramme : tracé totalement dépourvu d'alpha . Dans les régions frontales s'inscrivent de grandes pointes diphasiques très aiguës et des pointes triphasiques moins amples et plus lentes, parfois groupées en bouffées .

Donc, tracé altéré de façon diffuse, caractérisé par l'abondance des éléments pointus à prédominance frontale .

Traitement : cortisone 600 mg par jour. Auréomycine intraveineuse en perfusion dans 1 litre de sérum glucosé : 300 mg . Extraits hépatiques rectal 1.000 g .

Ce traitement n'apporte aucune amélioration ; le 15 la température est à 39°; le coma toujours aussi profond; tous les réflexes sont abolis et la respiration a pris le rythme de Kussmaul. Les bruits du coeur sont réguliers, la Tension artérielle à 10-5 . On ajoute au traitement 300 cm3 de glutamate de Na intraveineux, 1,50 g de ClK; 1,50 g de tifomycine;

1,50 g de streptomycine; 1 million de pénicilline .

Mort le 16 dans le collapsus .

Ainsi, il s'agit d'un coma hépatique brutal, d'évolution mortelle en trois jours, déclenché au cours d'un ictère, probablement hémolytique/prolongée, chez un cirrhotique en d'évolution bon état général par une septicémie à colibacilles de cause inconnue .

Autopsie : petit foie; de surface presque lisse, avec tous petits nodules; vésicule calculeuse; splénomégalie avec capsulite . Le système porte est normal .

Histologie : cirrhose annulaire à larges bandes de sclérose; les cellules constituant les lobules restants sont généralement peu altérées. Il existe sur toute la coupe une importante infiltration de pigments ferriques en grains . Léger ictère tissulaire .

Obs. N° 26 - Tom.. Antoinette

Femme de 50 ans, sans antécédents éthyliques, ayant présenté, en Juillet 1947 et Mars 1951, deux épisodes ictériques brefs, d'un mois environ, indolents et apyrétiques .

A partir de Janvier 1952 on assiste au développement rapide d'une ascite importante, accompagnée d'œdèmes épisodiques qui nécessitent désormais l'évacuation de 6 à 8 litres de liquide tous les 10, 15 jours .

Fin 1953, l'altération de l'état général motive la première hospitalisation . A l'époque, le diagnostic de cirrhose hypertrophique méta-ictérique est porté sur la constatation de fortes perturbations des épreuves biologiques (cholestérol total 1,90, estérifié 0,50; prothrombine 65 % , B.S.P. sanguine 90 et 65 % . Gros 1,3 cm3; thymol 111 U.V.; Kunkel 126 U.V.; céphaline-cholestérol +++; électrophorèse: protéides totaux 69 g; albumine 20%; α_1 3, α_2 9; β 16, γ 42) et sur l'aspect laparoscopique du foie : cirrhose évidente à gros nodules prédominant au niveau du lobe gauche tandis que le lobe droit, plus lisse, est très rétracté,

Il n'y a pas de troubles électrolytiques notables malgré les nombreuses ponctions subies .

Après un mois d'hospitalisation, l'assèchement de l'ascite est obtenu avec une relative facilité par le régime sans Na et la diète hypercalorique au prix d'une baisse du Na à 127 m.e.q. et d'une élévation de l'urée à 0,75, toutes deux transitoires .

La malade, revue à la consultation trois mois après est en excellent état : elle a repris 14 kg, le ventre est plat; cependant le foie paraît avoir diminué de volume à la palpation .

Elle est réhospitalisée le 27 Novembre 1954 pour un moclena ayant persisté trois jours, suivi à bref délai de la reprise de l'ascite . On constate en effet une augmentation modérée de l'abdomen où le foie n'est plus palpable, un oedème mou des membres inférieurs; le teint est pâle, le psychisme normal, l'examen neurologique négatif , la diurèse basse : 500 cm³ .

L'ensemble des tests hépatiques témoigne d'une nette aggravation; cholestérol total 1,02; ostérifié 0,74; lipides totaux 3 g; B.S.P. 79 et 60 %; électrophorèse : protides 59 g; albumine 28, globuline α_1 4; α_2 6; β 15; γ 47 . Il existe d'importantes varices oesophagiennes radiologiques .

Traitement : régime hypercalorique sans Na; vitamine B12 : 1.000 μ g tous les deux jours, plus 300 g d'extraits hépatiques .

Après vérification des électrolytes (Na 131, Cl 104, K 4,2, urée 0,42, R.A. 46 vol.) on décide une évacuation prudente de l'ascite (3,600 litres) ; 4 jours après, le 3 Décembre, la malade est prise de vomissements répétés avec anorexie absolue . Cependant, le Na est à 132 m.e.q., le K à 3,3, formule et numération 2.880.000 G.R., hémocrite 25 %, glutamine sanguine normale 9,1 mg % .

Pour tenter de corriger l'anémie, on fait, du 3 au 12 Décembre, 6 perfusions d'hématies déplasmatisées de 300 cm³ . Le 6, la malade a une hématémèse d'environ 100 cm³; le 9, les vomissements cessent . Mais le 12, une nouvelle hématémèse se produit aussitôt après la perfusion sans troubles psychiques consécutifs . Du 12 au 17, trois nouvelles perfusions de 500 cm³ paraissent amener une nette amélioration clinique tandis que la formule sanguine remonte à 3.850.000 G.R.

Mais dans la nuit du 17 au 18, une troisième hématomèse se produit. Le matin du 18, la malade est dans un coma vigile avec confusion mentale, obnubilation entrecoupée de phases d'agitation fréquentes. Il existe des contractures musculaires diffuses, particulièrement intenses au niveau de la nuque qui ne peut être fléchie. Cependant on prélève par ponction lombaire un liquide clair non hypertendu contenant 2 éléments par mm³. Le pouls est à 110, la T.A. à 11-7.

Biologie : Na 124; K 3,9; Cl 110; Ca 78 mg; R.A. 54 vol. glutamine sanguine 24,7 mg %.

Traitement : perfusion de 600 cm³ de sang frais + 125 cm³ de glutamate de Ca + 10 cm³ de gluconate de Ca + 1 g de ClK.

Dans l'après-midi, on assiste à une reprise partielle mais indiscutable de la conscience. On fait encore 50 cm³ de glutamate. Le 19 au matin, reprise du coma. On injecte de nouveau 250 cm³ de glutamate de Ca, 3 g de ClK, 500 cm³ de sérum glucosé rectal. Le 20, la malade est sortie du coma, pouls et T.A. sont inchangés; Na 135 m.e.q., K 4,2 m.e.q.; glycémie 0,96; numération 4.410.000 G.R.; hémoglobine 88%; hématocrite 43%.

Le 21, la conscience est parfaitement revenue. Malgré la poursuite des perfusions d'acide glutamique et une nouvelle ponction d'ascite d'1,500 litre suivie d'injection intrapéritonéale de 500 cm³ de sérum glucosé, le coma se complète: le 23, des troubles sphinctériens apparaissent et la malade est emmenée par sa famille dans un état désespéré.

Obs. N° 27 - Dum...

Femme de 57 ans, sans antécédents éthyliques, admise dans le service le 25 Novembre 1953 pour un syndrome ictéro-ascitique douloureux apparu un mois après une intervention chirurgicale pour péritonite appendiculaire. Anorexie, dénutrition.

Examens complémentaires lors de l'admission : cholestérol total 1,72, estérifié 1,40; B.S.P. 66 % et 56 %; Gros 0,8 cm³, thymol 43 U.V.; Kunkel 58 U.V.; céphaline +; galactosurie très perturbée; urée 0,26. Le diagnostic porté est celui de cirrhose méta-ictérique avec pyléthrombose probable du fait des douleurs associées.

Une amélioration remarquable est obtenue sous l'influence du traitement par le régime pauvre en Na (moins de 600 mg par jour) hyperprotidique (150 g de protides par jour en moyenne) et hypercalorique (réalisé grâce à l'alimentation par sonde duodénale apportant d'abord les 2/3 puis la 1/2, enfin le 1/3 de la ration sous forme de Drypolac) .

Après six semaines, l'ascite qui se reproduisait à la cadence initiale de 800 cm³ par jour est pratiquement asséchée et l'on peut arrêter les ponctions . L'état nutritionnel est restauré, le taux des protides plasmatique est passé de 58 à 71 g par litre . L'appétit revenu, permet de supprimer la sonde duodénale . La diurèse est passée de 500 à 1.500 cm³ . Aucun trouble électrolytique notable n'a été enregistré malgré des contrôles fréquents . Cette amélioration se maintient un mois .

Mais le 12 Février 1954 survient brusquement une hémorragie digestive, d'importance modérée semble-t-il, qui se répète le lendemain .

Dès lors, l'état général décline rapidement malgré l'arrêt de l'hémorragie et la restauration rapide de la formule sanguine sous l'influence des transfusions d'hématies déplasmatisées associées à des perfusions de sérum salé et glucosé . Le 17, l'obnubilation apparaît, le 18, un tremblement des extrémités s'y associe . Dès lors, les troubles de la conscience s'aggravent rapidement et la malade meurt le 6 Mars après échec des divers traitements institués .

Le syndrome neurologique objectif n'a malheureusement pas été noté avec assez de précision pour pouvoir être rapporté .

Le tableau ci-après où sont consignés les résultats des différents examens pratiqués au cours de cette évolution témoigne de la reconstitution rapide du capital globulaire et de l'absence des troubles électrolytiques importants, en dehors d'une hypokaliémie transitoire . Il objective également l'azotémie post-hémorragique .

	10/2	11/2 hématé- mèse	13/2	15	17	22	1/3
G.R.	3.240.000			2.620.000	4.020.000		
F.S. G.B.	4.700			12.000	11.200		
V.G.	1			1	1,03		
Hématocri- tes				33 %	49 %	43%	42 %
Protides	64			57			
Na (m.e.q.)	139		140	145	151	152	148
K (m.e.q.)	3,8		2,07	2,5	3,1	3,3	5,6
Cl (M.e.q.)	3,4			100	99	101	109
Urée					1,15 g	1,50	1 g
R.A.	61 V.			72 V.	78 V.	65 V	60 V

Autopsie (8/3/54) : lame d'ascite; cirrhose de Laennec typique; pas de sang dans l'estomac mais il existe des zones d'infarcissement étendues sur le mésentère et l'iléon .

Histologie : cirrhose annulaire avec anneaux de sclérose grêle; le parenchyme des lobules ainsi isolés est relativement peu altéré . Ictère tissulaire avec gros foyers d'apoplexie biliaire.

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

$(\lambda^2 \lambda^2 \lambda^2)$

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

$\lambda^2/3$

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

λ^2

Obs. n° 28 - Lau...Madeleine

Cette jeune femme de 35 ans, bien portante jusque-là, se plaint depuis deux mois de nausées et de vomissements survenant tous les jours, sans cause apparente et qui s'accompagnent depuis peu d'une fatigue extrême quand, le 18 Janvier 1954 surviennent de violentes douleurs de l'hypochondre droit, en même temps que des vomissements répétés. La température monte à 39° .

Dès le lendemain apparaît un ictère intense, qui fonce encore les jours suivants, si bien que l'ensemble du tableau donne l'impression d'un ictère par obstruction cholédocienne et la malade est d'abord orientée vers un service de chirurgie .

A l'entrée, cependant, bien que l'ictère soit intense, le foie paraît petit, il n'y a pas d'ascite; l'examen clinique est négatif . On note simplement un certain degré de somnolence sans troubles de la conscience .

Biologie : cholestérol total 1,95; ostérifié 1,18, lipides totaux 7,10; bilirubine 435 mg %; prothrombine 32 % ; Gros 1,3 cm³; thymol 65 U.V.; protides 88 g; albumine 44 ; globuline 42. Galactosurie fortement perturbée (3,5; 18; 43; 54) .

Il n'y a pas de troubles électrolytiques : Na 149 ; K 3,3; R.A. 42 vol. ; urée 0,20 . La glycémie est légèrement élevée 1,37 . La formule sanguine montre une discrète leucocytose (12.800 G.B) avec 75 % de polynucléaires .

Il s'agit donc d'une hépatite sévère et la malade est admise dans le service où une péritonéoscopie est aussitôt pratiquée : le foie disparaît derrière la vésicule qui est normale . Sa surface est finement granitée sans sillons, rose vif, L'atrophie, évidente, porte également sur les lobes droit et gauche .

Conclusion : atrophie aiguë .

Dès le 28 Janvier, on institue un traitement comportant 500 cm³ de sérum glucosé isotonique + 500 grammes d'extraits hépatiques . Mais le lendemain, le coma est complet, accompagné d'agitations, de plaintes, de hoquet, T.A. 8-5 .

On ajoute au traitement 150 cm³ de glutamate de Ca + 500 cm³ de sérum physiologique . Le 30, l'ictère paraît avoir foncé . Le coma est toujours aussi intense; le délire plus marqué : des mouvements de latéralité de la tête sont notés. T.A. 10-7; pouls à 95; diurèse normale .

Le 31, l'agitation a disparu : c'est un coma carus avec respiration st torreuse . Réflexe cornéen aboli, cutané-plantaire indifférent . Il n'y a ni raideur, ni contracture . Le pouls est à 150 . La T.A. impenable, la diurèse nulle; urée 0,55 ; glycémie 1,18 .

Mort dans l'après-midi .

Autopsie : foie atrophique réduit à une lame portant sur sa convexité quelques aires de couleur chamois . Splénomégalie. Pancréas infiltré de sang . Estomac plein de sang .

Histologie : ininterprétable du fait des altérations cadavériques .

oOo

LES EAUX COMAS HEPATIQUES

Comas par déséquilibre hydro-électrolytique observés au cours des cirrhoses ascitiques .

I) Les comas avec hyponatrémie

=====

Observations

La première a déjà été rapportée (-33-) : obs. Pil.

Homme de 68 ans entré dans le service le 19.10.49; il s'agissait d'une cirrhose alcoolique atteint d'une ascite ayant la vitesse de reproduction la plus grande que nous ayons jamais observée jusqu'ici . La distension de l'abdomen était telle qu'elle nécessita en 44 jours l'évacuation de 75 litres 500 d'ascite . Malgré cette spoliation, le malade conservait un appétit considérable et un état général suffisant lorsqu'un essai de drainage par drain de polythène provoqua l'écoulement de 19 litres en 36 heures . Les signes de pré-coma apparurent alors : somnolence et désorientation avec diarrhée . L'injection intraveineuse de 2 litres de sérum physiologique suffit à conjurer cet état critique . Par la suite le malade fut traité par les petites ponctions répétées et l'assèchement finit par être obtenu : la guérison se maintient depuis 5 ans .

D'autres guérisons, de durée combien plus brève malheureusement, parurent déterminées également par la simple rechloruration .

Dans l'observation Char..., n° 10, le premier épisode comateux consécutif à une diarrhée profuse, provoquée par une purgation intempestive, s'accompagna d'une hyponatrémie à 127 m.e.q., avec hypochlorémie à 93 m.e.q., dont la correction coïncida avec la disparition du coma en 24 heures. Pareil fait suggère que les troubles étaient liés à une réduction du volume plasmatique secondaire aux pertes hydrosalines produites par la diarrhée . Nos mesures du volume plasmatique, avec toutes les réserves qu'appelle une telle mesure chez ces malades, témoignèrent d'ailleurs d'une réduction de ce volume de 3,8 litres, deux jours avant le coma à 2,180 litres le jour du coma .

Lors du second coma, une hyponatrémie bien plus catastrophique (95 m.e.q.) fut observée, mais nous n'osons interpréter ces données biologiques du fait des hématémèses terminales qui s'extériorisèrent 24 heures plus tard .

Plusieurs autres observations sont à rapprocher des précédentes . La plupart comportent même, du fait de l'hypochlorémie et de l'azotémie qui s'ajoutent à l'hyponatrémie, un syndrome biologique plus complet .

Dans le cas Esn..., n° 7, (Na 121 m.e.q.; Cl 99 m.e.q.; urée 1,92 g) une régression tout aussi spectaculaire du coma fut obtenue par les injections de sel . Mais une rechute brutale survint 10 jours après .

Dans le cas Cap..., n° 6 (Cl 86 m.e.q.; urée 0,45 contre 0,20 avant le coma; Na malheureusement non dosé le jour du coma) 12 g de sodium en solution hypertonique firent disparaître les troubles psychiques en 48 heures, mais la mort survint un mois après par hémorragie digestive.

Les résultats du traitement sont loin d'être toujours aussi notoires :

Dans le cas Rog..., n° 8 (Na non dosé avant traitement, 134 m.e.q. après; Cl 89 m.e.q.; urée 1,65 g), où l'hyperprotidémie tout à fait insolite chez un cirrhotique (85 g par litre) et l'hématocrite (50 %) semblaient cependant traduire une intense hémococoncentration - probablement encore secondaire à une crise diarrhéique - le traitement n'apporta qu'une amélioration fugace .

Il en fut de même dans l'observation Rab..., n° 1 (Na 115 m.e.q.; Cl 90 m.e.q.) où, après une brève régression, le coma reprit son évolution fatale malgré la correction de tous les troubles électrolytiques apparents .

Enfin le traitement se solda par un échec complet dans les observations Lec..., n° 2 (Na 115 m.e.q.; Cl 99 m.e.q.), Cam... n° 11 (Na 118; Cl 80 m.e.q.; urée 0,94), Roc..., n° 3 (Na 108 m.e.q.; Cl 73 m.e.q., urée 1 g), Cha..., n° 4 (Na 118 m.e.q.; Cl 95 m.e.q., urée ?), Ren..., n° 5 (Na 120 m.e.q.; urée 1 g), Fan..., n° 9 (Na 126 m.e.q.; urée 0,65 contre 0,18 avant le coma).

Certaines observations publiées dans la littérature étrangère nous paraissent devoir être rapprochées de celles que nous rapportons : tels les deux cas publiés par Holley et Mc Lester (-94-) .

- 1) La première concerne un malade soumis depuis un mois au régime sans sel, associé à une injection de diurétique mercuriel par semaine . Apparaissent alors anorexie, asthénie, nausées, oligurie et perte de conscience progressive, tandis que le taux sanguin du sodium tombe de 133 à 127 m.e.q. L'injection intraveineuse de 1.000 cm³ de sérum salé à 5 % entraîne une réponse "dramatique" avec crise polyurique et disparition immédiate des troubles de la conscience .
- 2) Chez un autre malade et dans les mêmes circonstances (régime sans sel + diurétique mercuriel), les troubles de la conscience paraissent provoqués par trois petites évacuations d'ascite, qui ne retiennent pourtant que 4 litres en 48 heures . Le sodium sanguin tombe de 130 à 124 m.e.q., le Cl de 86 à 70 . Alors que la prescription de chlorure d'ammonium corrige l'hypochlorémie, mais ne fait qu'aggraver le coma, l'injection intraveineuse de 500 cm³ de Clna à 5 % entraîne une disparition aussi brusque et aussi totale des troubles que dans l'observation précédente .

Nelson et coll. (-136-) ont observé des faits analogues après ponction massive chez des malades traités par le régime sans sel associé aux injections fréquentes de diurétiques mercuriels .

Dans leur première observation : 3 comas, comportant une chute de la natrémie avec élévation de l'azote non protéique du sang, furent provoqués en l'espace de 2 mois chez un même malade par des ponctions abondantes et guéris par des injections intraveineuses de chlorure de Na. Dans le troisième coma, l'hyponatrémie (125 m.e.q.) parut précipité par l'absorption de grande quantité d'eau pure. Elle fut accompagnée de signes évidents d'hémoconcentration . La guérison fut obtenue par l'injection intraveineuse de 188 m.e.q. de Na en solution à 3 % le premier jour, puis 408 m.e.q. le deuxième, qui rétablit la concentration du sodium sanguin, en même temps qu'elle effaçait les signes d'hémoconcentration. Ce malade devait mourir peu de temps après d'un quatrième coma, sans troubles électrolytiques cette fois, provoqué par une pneumonie .

La deuxième observation est plus démonstrative encore . Chez ce malade, que chaque ponction plongeait dans un état de faiblesse extrême, la rétention d'une quantité importante d'eau ingérée (traduite par une augmentation de poids de 3 kg) combinée à une ponction d'ascite de 16,400 litres, provoqua une chute brusque du sodium sanguin, de 134 à 125 m.e.q. avec chloropénie à 92 m.e.q., l'élévation de l'azote non protéique, accompagnée d'un collapsus vasculaire avec oligurie .

L'injection intraveineuse de 200 m.e.q. de sodium en solution hypertonique à 3 % corrigea à la fois les troubles psychiques et l'hyponatrémie .

Cet effet thérapeutique remarquable du sérum hypertonique parut lié pour ces auteurs à l'augmentation brusque des liquides extra-cellulaires (environ 2 litres) qu'il permit d'obtenir, sans qu'on eut à enregistrer de nouvelles augmentations de poids .

Nous reviendrons plus loin sur l'interprétation physiopathologique qu'ils donnent de pareils faits. Retenons dès maintenant que pour eux l'hyponatrémie, loin d'être le trouble essentiel, n'est qu'un des éléments du syndrome biologique complexe observé .

Symptômes

=====

L'étude comparative de toutes ces observations permet de dégager un certain nombre de caractères étiologiques, cliniques et biologiques qui nous paraissent propres à ces faux comas hépatiques, dus à un déséquilibre hydroélectrolytique et les distinguent, dans une certaine mesure, du coma hépatique vrai . L'intérêt de cette distinction n'est pas seulement théorique : la très grande majorité des comas qui ont évolué favorablement soit spontanément, soit sous l'influence de thérapeutiques appropriées, nous paraît répondre à ce type de coma; le pronostic des comas hépatiques vrais restant, malgré l'introduction récente de la cortisone et de l'acide glutamique dans leur traitement, presque toujours régulièrement fatal .

Sur le plan étiologique, ces comas appartiennent aux cirrhoses : cirrhoses éthyliques le plus souvent, mais aussi cirrhoses méta-ictériques ou encore d'étiologie indéter-

minée. L'élément important est qu'il s'agit toujours de cirrhoses en poussée oedématoascitique, obligeant à répéter les ponctions du fait de la rapidité de reproduction de l'ascite .

Chez ces malades, l'anorexie, la diarrhée, les vomissements, les tentatives de traitement par les diurétiques mercuriels, le régime sans sel enfin, représentent les causes supplémentaires classiques de déséquilibre hydrosodique, capables par leur seule intervention de précipiter la survenue du coma .

Les particularités cliniques de ce coma nous paraissent également bien tranchées :

la période de pré-coma, de durée très variable, parfois même totalement absente y est souvent fort prolongée; nous l'avons vu durer une semaine et plus (observation Rab..n° 1). D'autres auteurs l'ont vu durer bien plus longtemps encore (-22-). Elle est souvent marquée par des rémissions variables dans leur qualité et leur durée, volontiers attribuées au traitement institué, et par des reprises imprévues .

Cette durée du pré-coma est d'ailleurs souvent difficile à chiffrer exactement tant est insidieux le mode de début . En effet, comme l'ont très bien montré Greene (-83-) puis Lichtman (-113-), les signes cliniques y sont beaucoup moins bruyants que ne le voudrait le tableau classique du coma hépatique ; les troubles du comportement, les psychoses, les manies aiguës y sont rares ou exceptionnelles; de même l'agitation, le délire, le hoquet, les convulsions généralisées ou localisées ... qui appartiennent surtout comme l'avait déjà remarqué Frerichs (-75-) à l'ictère grave par atrophie aiguë .

Le "feter hepaticus" manque souvent; mais peut-être n'avons-nous pas su le chercher assez attentivement . En tout cas, il est assez peu intense pour échapper à l'attention d'un observateur non prévenu .

Le tableau habituel est donc très pauvre .

Le premier signe en est presque toujours l'anorexie ; nous avons été souvent frappés par le fait que certains de nos malades (observation Pil ...), parce qu'ils conservaient un appétit suffisant, supportaient sans dommages apparents des soustractions liquidienues dont l'addition a pu dépasser plusieurs centaines de litres en quelques mois; cepen-

dant qu'il suffisait d'une ponction de quelques litres pour plonger dans le coma ceux dont l'anorexie invincible avait fini par s'accompagner d'un état de déchéance physiologique avancée. Nous croyons donc qu'on ne saurait assez souligner l'importance pronostique de ce symptôme.

A l'anorexie s'associe bientôt une adynamie progressive, inexorable : peu à peu, le malade tombe dans un état de léthargie calme, indifférente, parfois euphorique, d'où l'interrogatoire le tire péniblement pour faire apparaître un certain degré de confusion mentale.

Une hypersomnie vraiment remarquable ne tarde pas à apparaître. Diurne aussi bien que nocturne, elle est parfois interrompue, la nuit surtout, par quelques bouffées délirantes, d'ailleurs toujours peu intenses : rarement l'agitation nécessite le maintien dans les "planchos" et nous ne nous souvenons pas d'avoir jamais dû "ontraver" de tels malades.

C'est ainsi que sur 15 cas

- 9 fois le tableau répondit à cette description,
- 2 fois il s'accompagna d'une discrète agitation psychomotrice,
- 3 fois le coma s'installa brutalement sans phase de précoma,
- 1 fois la malade arriva à l'hôpital en plein coma, sans qu'il fut possible de connaître l'évolution des jours précédents.

Tout aussi frustré nous paraît le syndrome neurologique objectif : les trémulations des doigts et des membres, les mouvements choréiformes, la raideur musculaire, le syndrome méningé ou pseudo-méningé, ... manquaient dans la quasi--totalité de nos observations. Les réflexes ostéotendineux étaient le plus souvent normaux jusqu'à la phase de coma profond. Le signe de Babinski, par contre, fut noté plusieurs fois avec certitude, encore que de façon intermittente.

En somme, ce tableau paraît s'individualiser par le caractère mineur du syndrome neurologique, autant que par la fréquence des signes de déshydratation : sècheresse de

la peau qui garde le pli, oligurie, tendance au collapsus vasculaire (que toutefois, contrairement aux auteurs anglo-saxons, nous n'avons noté qu'occasionnellement) contrastant avec le dégoût des liquides, souvent frappant chez ces malades .

Quant au coma proprement dit, il n'intervint la plus souvent que pour mettre un terme brutal à l'évolution : 6 fois, il fut réduit à quelques heures; 2 fois, à 24 heures; 1 fois à 48 heures; 1 seule fois dans le cas Bour., n° 17, il se prolongea plusieurs jours, encore ne s'agissait-il pas d'une forme pure puisqu'une poussée ictérique récente paraissait responsable de l'aggravation .

Syndrome biologique

=====

Il comporte trois signes essentiels :

l'hyponatrémie, l'hypochlorémie; l'hyperazotémie .

Ce complexe biologique est celui-là même qui caractérise "l'azotémie par manque de sel" ou "Law salt syndrom" des auteurs anglo-saxons .

L'hyponatrémie en est le signe majeur - si l'on met à part les signes de déséquilibre hydrique pur, bien difficiles à chiffrer chez de tels malades, et sur lesquels nous reviendrons . La moyenne du taux du sodium sanguin, si nous nous en tenons aux 12 cas qui nous paraissent les plus caractéristiques, est inférieure ou égale à 120 m.e.q. alors qu'elle est de 130,4 mEq. dans les 8 cas de coma hépatique vrai que nous rapportons d'autre part . Cette différence nous paraît significative, compte tenu de la réserve suivante :

Il est bien entendu que seules doivent être retenues les variations brusques du sodium, enregistrées parallèlement à l'apparition de troubles psychiques ou immédiatement après . Le caractère critique de cet abaissement est en effet beaucoup plus important que son degré même : nous avons, comme bien d'autres, très souvent observé chez nos cirrhotiques fréquemment ponctionnés, avant l'application du régime strict sans sodium, des concentrations sodiques se situant en permanence autour de 120 m.e.q. ou même net-

toment au-dessous sans qu'aucun trouble neurologique put être décelé chez ces malades .

Le fait de ne retenir comme valables que les chutes brusques de la natrémie est donc pour nous très important: c'est peut être pour l'avoir négligé que de nombreux auteurs (134-161-170-185) n'ont cru trouver aucun parallélisme entre les variations du sodium sanguin et l'apparition du coma .

L'hypochlorémie est présente dans tous les cas sauf un (Fan., n° 9) . Le chiffre moyen du chlore sanguin, qui n'est pas lié à celui du sodium de façon évidente, est d'environ 91 m.e.q. pour 12 dosages, contre 103, c'est-à-dire un taux normal, au coma hépatique vrai .

L'hyperazotémie - les variations de l'urée sanguine ne furent malheureusement pas suivies aussi systématiquement que celles du chlore ou du sodium. Sur 8 dosages cependant, l'urée fut trouvée : 3 fois supérieure ou égale à 1 g par litre, 4 fois élevée à un taux se situant entre 0,45 et 1 g, 1 fois normale ou basse. (observation n° 10) Presque toujours un dosage antérieur permettait d'affirmer qu'il s'agissait d'une augmentation récente et le retour à des chiffres normaux fut enregistré dans tous les cas où l'évolution fut favorable .

Plusieurs des observations recueillies dans la littérature anglo-saxonne (2-136-) mentionnent également une augmentation de l'NPN du sang .

La fréquence tout à fait remarquable de cette azotémie dont la constatation est pour le moins insolite au cours d'un syndrome de grande défaillance hépatique, nous permet d'affirmer qu'il s'agit d'un excellent critère biologique de ce type de coma, d'autant que dans tous ces cas, il fut vérifié aussi bien cliniquement que lors de l'autopsie - quand celle-ci dut être pratiquée - qu'aucune hémorragie intestinale ne s'était produite qui put expliquer cette poussée azotémique .

Autres critères biologiques - un abaissement modéré de la réserve alcaline, jamais inférieur à 30 columes, fut enregistré dans presque tous les cas. Il ne nous paraît en rien spécifique : des chiffres égaux ou inférieurs avaient été trouvés chez plusieurs de ces malades avant l'apparition du coma et les dosages effectués dans les

comas hépatiques vrais ont fourni des résultats voisins (cf tableau) .

Un bilan hépatique complet a été effectué chez tous les malades avant le coma et chez un certain nombre d'entre eux pendant le coma . Les résultats donnés par la confrontation des tests usuels ne sont pas différents de ceux fournis par l'exploration des cirrhoses en dehors du coma . En particulier les taux moyens du cholestérol total et estérifié ainsi que le taux de prothrombine ne fournissent aucun élément pronostique digne d'être retenu .

Enfin, nous avons fait avec Schwartzmann (-162-), chez 2 malades un dosage de la glutamine sanguine et enregistré chez un autre un tracé électro-encéphalographique. Les résultats de ces trop rares examens seront discutés plus loin .

Interprétation du syndrome biologique =====

Le syndrome biologique observé au cours de nos faux coma hépatique est, avons-nous dit, celui-là même qui caractérise "l'azotémie par manque de sel" .

Mach (-115-) a, en effet, dès 1933, attiré l'attention sur ce mode très particulier de déchloruration que provoquent les ponctions d'ascite . Une telle déchloruration a pu être reproduite expérimentalement chez le chien par Darrow et Yannett ainsi que par Ambard (-7-) et coll. : l'injection dans la cavité péritonéale du chien d'une solution glucosée hypertonique, suivie quatre heures après de l'évacuation d'une même quantité de liquide, provoque une perte de chlorure de sodium sans perte d'eau, qui détermine des troubles superposables à ceux que nous venons de décrire . Le remplacement du sérum glucosé par une solution hypertonique apportant du chloro montre que c'est la spoliation en sodium et non la chloropénie qui déclenche les troubles de la concentration osmotique, de l'équilibre hydrique et de la fonction rénale observée .

La perturbation essentielle, observée en clinique et reproduite au cours de ces expériences, paraît bien être l'exsiccose (Mach) ou syndrome de déshydratation extracellulaire, dont nous rappellerons les traits essentiels :

cliniques,

asthénie, fatigabilité, déshydratation cutanée, oligurie et tendance au collapsus vasculaire (ces 2 signes contingents), contrastant avec l'absence de soif (-88-118-)

biologiques

- abaissement du chlore et du sodium sanguins

- hyperazotémie, le plus souvent modérée, ne dépassant guère un gramme par litre, mais pouvant parfois atteindre 2 grammes et plus dans certains cas .

- réduction du volume plasmatique habituellement traduite par des signes d'hémoconcentration : augmentation de l'hématocrite, du nombre de globules rouges par mm³ et du taux des protides sanguins . Ces modifications du volume plasmatique ne témoignent toutefois pas toujours fidèlement de celles de l'eau extra-cellulaire .

- signes directs de réduction de l'eau extra-cellulaire : réduction de l'espace thiocyanate et abaissement du delta .

Mais dira-t-on, et le coma ? Celui-ci fait partie intégrante des grands syndromes de déshydratation extra-cellulaire, au même titre que l'anorexie, les vomissements, l'agitation psychomotrice, la confusion mentale .

En effet, et Mach a encore été l'un des premiers à le signaler (-115-), la déshydratation extra-cellulaire avec perte de ClNa est capable de créer les mêmes phénomènes que ceux qui ont été décrits par Rowntree et bien d'autres au cours du syndrome expérimental "d'intoxication par l'eau".

"Toute perte en chlorure de sodium, dit Mach, produit une baisse de la concentration en électrolytes dans les liquides extra-cellulaires . Pour éviter qu'il ne se crée un déséquilibre osmotique entre le milieu cellulaire qui a gardé ses électrolytes (K et PO₄), et les milieux extra-cellulaires appauvris en chlorure de sodium, l'organisme est obligé de se débarrasser d'une partie de son eau extra-cellulaire. Une partie de cette eau passe dans les cellules, dont la concentration osmotique va baisser et le volume augmenter".(-116-)

Nous pensons donc que les signes observés au cours de nos faux comas hépatiques reproduisent ceux de l'azotémie par manque de sel . Reconnaissons sans plus tarder que ceci n'est rien de plus qu'une hypothèse vraisemblable, que nous ne sommes pas en mesure de prouver . Au surplus, la perturbation hydrique fondamentale échappe en partie aux techniques classiques de mesure du compartiment extracellulaire dans le cas particulier des cirrhoses, du fait de la rétention d'eau pré-existante (voir ci-dessous p)

Nous allons donc passer en revue l'ensemble des arguments qui nous ont conduit à incriminer un tel mécanisme dans le déclenchement des faux comas hépatiques .

oOo

CAUSES DES DESEQUILIBRES HYDROELECTROLYTIQUES

L'hyponatrémie est habituelle chez les cirrhotiques .

C'est un fait aujourd'hui classique que le taux du sodium sanguin est généralement abaissé au cours des cirrhoses avec syndrome oedemato-ascitique . La comparaison des chiffres moyens fournis par différents auteurs en témoigne :

Trémollière (-179-)

- cirrhoses ascitiques moyenne : 139,6 m.e.q.

Gabuzda (161)

- cirrhoses non ascitiques " : 139,8 m.e.q.
- ascitiques non encore
 ponctionnées " : 136,7 m.e.q.
- fréquemment ponctionnées " : 131,6 m.e.q.

Cachora (-24-)

- 6 cirrhoses anascitiques " : 137,9 m.e.q.
- 25 cirrhoses ascitiques
 stables " : 136,4 m.e.q.
- 30 cirrhoses avec repro-
 duction rapide de l'as-
 cite " : 131,9 m.e.q.

Les moyennes trouvées au cours des cirrhoses en grande décompensation parvenues au stade de pré-coma sont encore plus basses : Amatuzio (-6-) trouve un taux moyen de 133 m.e.q. au cours de 15 pré-comas avec ascite non ponctionnée; Schwartz (-161-) cite le chiffre de 120 m.e.q. au cours de 22 pré-comas . Nous-mêmes, pour les 12 cas qui nous paraissent les plus caractéristiques, trouvons une moyenne presque identique : 120,1 m.e.q.. La confrontation de ces données numériques conduit à l'évidence suivante : l'hyponatrémie est d'autant plus profonde que l'ascite tend à se reproduire plus rapidement (35) .

Causes d'aggravation de cette tendance spontanée à l'hyponatrémie .

Les ponctions, les pertes sodiques par diarrhée et vomissements, l'usage abusif de diurétiques mercuriels, enfin le régime sans sel; telles sont, avons-nous dit, les causes unanimement évoquées pour expliquer l'hyponatrémie .

Les ponctions

=====

Elles représentent de toute évidence la cause essentielle d'aggravation de l'hyponatrémie initiale .

C'est que, loin d'être stocké et en quelque sorte isolé dans la cavité péritonéale, le liquide d'ascite reste en équilibre dynamique permanent avec le sang (Hyatt - 95 - , Faloon - 63 -). Les récentes études de la circulation d'ascite faites par Mc Kee à l'aide des protéines radio-actives et par Prentice avec de l'eau marquée au Tritium, le prouvent de façon péremptoire : chaque 24 heures ce sont 58 à 115 litres de liquide qui pénètrent dans une ascite de 6 litres ou regagnent le lit vasculaire: environ la moitié du liquide d'ascite est donc remplacée toutes les heures . De son côté, le stock d'albumine de cette ascite est entièrement renouvelé toutes les 48 heures.

Dans ces conditions, on conçoit que toute ponction d'ascite puisse retentir aussitôt sur l'équilibre hydro-électrolytique du sang; retentissement d'autant plus grand que la réduction brutale de la masse liquide stockée dans la cavité péritonéale bouleverse l'équilibre hydrostatique pré-existant de telle façon que le rythme de reproduction de l'ascite se trouve brusquement accéléré (Hyatt). Ces notions permettent de comprendre l'influence des ponctions sur l'évolution de la natrémie .

Nous empruntons à un remarquable travail de Gabuzda (-77-) ultérieurement repris par Chalmers (-43-), la description des phénomènes biologiques que déclenche une ponction d'ascite abondante (13 litres), chez un malade soumis à un régime comportant 1,500 litres de boisson et environ 113 m.e.q. de sodium par jour .

Les troubles provoqués par une telle ponction sont les suivants :

- 1) chute brusque et profonde de la natrémie : environ 10 m.e.q., suivie d'une remontée lente, parallèle à la reprise de poids qui se fait en 5 ou 6 jours .
- 2) réduction transitoire du volume plasmatique traduite par l'augmentation parallèle de l'hématocrite et du taux de l'hémoglobine, ce qui suggère qu'il ne s'agit pas d'un simple gonflement des globules rouges par baisse de la pression osmotique mais bien d'une concentration . La mesure directe du volume plasmatique, avant et après ponction, permet de chiffrer cette "contraction" à environ 14 % du volume initial .
- 3) augmentation très discrète et très progressive de la diurèse (250 cm³ environ) qui reste uniquement aqueuse.

Tout se passe, pensent ces auteurs, comme si la réduction du volume plasmatique d'une part, l'augmentation de la pression portale (Hyatt - 95 -), d'autre part, étaient les facteurs déterminants de ce phénomène bien connu : la mobilisation des œdèmes vers le lit vasculaire, puis vers la cavité péritonéale avec comme conséquence la reproduction de l'ascite .

On voit donc que l'hyponatrémie n'est qu'un des éléments de la rupture d'équilibre hydro-électrolytique produite par les ponctions .

Répétition des ponctions =====

Une telle rupture d'équilibre se reproduisant après chaque ponction abondante, une certaine sommation des effets apparaît lorsque l'intervalle entre deux ponctions devient trop bref pour que puisse s'effacer le trouble hydro-électrolytique .

On comprend dès lors la possibilité d'accidents itératifs tels que ceux qu'ont rapportés Nelson (-135-), Whitfield (-191-) et dont notre observation n° 12 est un nouvel exemple .

Les autres facteurs d'aggravation

=====

- L'anorexie, si elle réduit l'apport électrolytique alimentaire, a surtout pour effet, d'entretenir une balance protéique fortement négative et d'aggraver la chute des albumines sanguines, elle-même facteur important de reproduction de l'ascite . En d'autres termes, moins le malade absorbe de sodium et plus on est conduit à lui en soustraire . La fréquence avec laquelle s'établit ce véritable cercle vicieux souligne, nous y reviendrons, toute l'importance du régime chez de tels malades .
- La diarrhée (8-22-48-85-191) qui soustrait essentiellement de l'eau, du calcium et du potassium, peut en quelques heures déclencher une perte supplémentaire d'eau et d'électrolytes capable d'entraîner brutalement la mort, comme dans nos obs. n° 5 et 10 .

Surpris par l'allure catastrophique et souvent sans recours des accidents que nous avons vus maintes fois déclenchés par un simple épisode diarrhéique, notre maître, J.CAROLI, s'est attaché à en saisir le mécanisme. L'étude pourtant systématique des électrolytes du sang et des selles au cours de ces accidents n'a abouti à aucune conclusion valable et si les données théoriques déjà exposées paraissent satisfaisantes, nous n'avons jamais pu en obtenir une confirmation pratique .

- L'usage trop fréquent des diurétiques mercuriels est un facteur d'ailleurs classique d'hyponatrémie dont le mécanisme est plus facile à saisir : sous leur influence, Hilton (-92-) a vu les urines des cirrhotiques dont la concentration en sodium est habituellement quasi-nulle éliminer jusqu'à 130 m.e.q. (environ 3 grammes) de sodium par 24 heures . De plus, la polyurie mercurielle se produit aux dépens des liquides plasmatiques et extra-cellulaires : elle s'accompagne de signes d'hémoconcentration, dont Faloon (-63-) a récemment vérifié l'authenticité .

La restriction de l'apport salé alimentaire =====

Le débat ouvert au début de ce siècle par les conceptions d'Achard connaît, à la suite d'une série de travaux américains récents, un regain d'actualité :

sans vouloir reprendre ici une étude faite ailleurs, (33-34-35) nous rappellerons les éléments essentiels de ce débat .

Préconisé en France, dès 1903, par Achard et Paisseau (1) le régime sans sel tomba rapidement en défaveur du fait des difficultés de son application et des critiques formulés par Lemierre et Leveque (-111-), qui l'accusaient de supprimer l'appétit, de ne pas empêcher la reproduction de l'ascite, rendue inévitable par l'hypertension portale, et d'entraîner une hyponatrémie dangereuse . Ces critiques eurent un tel retentissement que le régime sans sel, au sens strict, fut partout - et dans notre service même - abandonné .

Cependant, de nombreuses publications pour la plupart dérivées des travaux de Farnsworth et Krakusin (-65-) ont récemment permis - et c'est là leur principale originalité - grâce à des études biologiques évidemment plus précises que celles qu'avait pu entreprendre Achard, de réfuter ces objections .

a) rôle néfaste des régimes dits sans sel

L'incapacité d'excréter le sodium étant un des traits physiopathologiques essentiels des cirrhotiques (24 - 43 - 77 - 179-) tout apport sodique alimentaire s'accompagne d'une rétention d'eau équivalente (-63-). Celle-ci se traduit à la fois par l'augmentation de la masse sanguine et par celle du volume de l'ascite (-63-)

La répétition des ponctions est donc la conséquence inéluctable d'une balance sodique fortement positive, telle que la réalisent le régime salé ou les régimes sans sel de routine qui apportent en réalité de 3 à 5 g de Cl_{Na} par jour(-179-) .

C'est pourquoi notre maître, J.CAROLI, a été amené à traiter toutes les cirrhoses ascitiques observées

dans son service pendant les années 1951 à 1953 par la technique des "petites ponctions fractionnées" pour tenter d'éviter les conséquences désastreuses des ponctions abondantes . (-33-34-)

De la vaste expérience acquise au cours de cette période, un fait brutal ressort : jamais il n'a été observé autant de comas par déséquilibre électrolytique que chez ces malades dont nos premières observations sont autant d'exemples et dont la rapidité de reproduction de l'ascite, variant de 500 cm³ à 1,500 litre par jour, conduisait à soustraire en quelques mois des quantités de liquide qui ont pu atteindre ou dépasser la tonne (2 tonnes en 3 ans dans un cas) . D'où cette constatation, paradoxale en apparence seulement, que plus l'apport salé était important, plus l'anorexie était invincible, plus s'aggravait la dénutrition, plus l'ascite se reproduisait rapidement, et plus le taux du sodium sanguin tendait à s'effondrer . En revoyant les observations de cette époque, nous nous apercevons que la plupart de ces malades ont d'ailleurs présenté, en cours d'évolution, des poussées d'azotémie transitoires, non accompagnées de troubles psychiques, dont nous ne nous expliquons qu'aujourd'hui le mécanisme .

b) effets de la diète stricte sans sodium

Pour les raisons développées ci-dessus, la diète stricte sans sodium a été instituée dans le service au cours de l'année 1953, Son application attentive, malgré les difficultés pratiques sans doute considérables auxquelles elle s'est d'abord heurtée, a permis de vérifier ou d'établir les faits suivants :

- 1) Possibilité d'établir une balance sodique négative ou faiblement positive, grâce à laquelle on assiste, après élimination des oedèmes, à l'arrêt de reproduction de l'ascite ou à son ralentissement extrême (inférieur à 200 cm³ par jour) ce qui permet d'espa-
cer d'abord, d'arrêter définitivement ensuite les ponctions (-179-); c'est ce que CAROLI appelle "le verrouillage" de l'ascite (-35-) .
- 2) Possibilité, en faisant cesser les pertes d'albumine par l'ascite, et en levant l'anorexie (qui s'efface soit après une phase d'alimentation forcée par sonde, soit le plus souvent spontanément), de rétablir une balance protéique extraordinairement positive que des bilans rigoureux (-179-) ont chiffré, sous l'influence

du régime hyperprotidique, à plusieurs grammes d'azote par jour . Le rétablissement de l'anabolisme protéique joue dès lors comme un facteur complémentaire efficace d'assèchement de l'ascite par le biais du relèvement des protides sanguins .

- 3) Reprise indiscutable de la diurèse, qui s'effectue, après un temps de latence étonnamment fixe : vers le quatrième ou le cinquième jour (35) pour atteindre bientôt le volume des liquides ingérés. Cette diurèse reste uniquement aqueuse d'abord . Mais dans les cas favorables, on assiste souvent - après un délai qui peut varier de quelques semaines à quelques mois - à la réapparition dans les urines d'une quantité de sodium suffisante pour permettre la reprise prudente du régime salé (43 - 179) . Une telle évolution de la diurèse implique bien entendu la mise en jeu de facteurs hormonaux complexes agissant sur la réabsorption tubulaire rénale de l'eau et du sodium sur lesquels nous ne pouvons malheureusement pas nous étendre .

L'évolution du syndrome oedémato-ascitique est ainsi radicalement transformée : l'assèchement de l'ascite peut être désormais quasi-mathématiquement obtenu dans des délais qui excèdent rarement un mois, mais le fait essentiel reste, dans le cadre de notre travail, l'évolution parfaitement paradoxale de la natrémie .

Cette évolution du sodium sanguin, comme l'ont montré différents auteurs (60 - 61 - 179) et comme l'a vérifié avec Péquignot notre maître Caroli (35) peut être schématisée en trois étapes qui sont les suivantes :

- légère dépression initiale du sodium contemporaine des premières ponctions;
- augmentation progressive, lors de la crise de diurèse aqueuse, de la concentration sodique qui dépasse bientôt le taux normal ;
- enfin, stabilisation - probablement lors de la réapparition du sodium dans les urines - légèrement au-dessous de ce taux .

Ainsi, la stricte application du régime sans sodium réalise la seule méthode dont nous disposions actuellement pour prévenir les troubles électrolytiques probablement responsables de ces comas :

Elle représente le véritable traitement préventif des faux comas hépatiques des cirrhotiques .

oOo

PHYSIOPATHOLOGIE DES DESEQUILIBRES HYDROELECTROLYTIQUES

1) L'eau et le sodium

Si le rôle des perturbations hydrosodiques nous paraît démontré, le mécanisme intime des variations du taux du sodium sanguin provoquées par l'une quelconque des causes que nous venons d'analyser, est loin d'être élucidé, puisque toute perte sodique s'accompagne d'une perte proportionnelle d'eau .

Certains auteurs pensent pouvoir expliquer ces variations en faisant intervenir le retard de l'élimination de l'eau qui va de pair, chez ces malades, avec la rétention du sodium et dont Gilbert avait, dès 1904, montré l'existence .

L'absorption d'eau ou l'injection intraveineuse de sérum glucosé isotonique, déterminent une dilution sanguine qui est beaucoup plus prolongée chez le cirrhotique ascitique que chez le sujet normal (24 - 63) .

Cette notion est classique : Villaret, dès 1906, avait montré dans sa thèse (-180-) que l'épreuve de Vaquez et Cottet ne déclenche pas chez ces malades la réponse diurétique normale . Fiessinger (-67-) en 1937, signala que cette rétention d'eau s'accompagnait d'une hémodilution durable . Tout récemment Cachera a pu, dans une étude très précise, confirmer cette hémodilution en montrant qu'elle s'accompagne d'une chute du sodium et des protéines totales circulantes, allant de pair avec la baisse de la concentration osmotique du plasma (24).

Schwartz (161) s'appuie sur cette donnée solidement établie . Constatant que plusieurs de ses malades dans le coma avaient reçu de grandes quantités de sérum glucosé avant et pendant le coma, il pense que c'est l'hémodilution secondaire à ce traitement qui provoque l'hyponatrémie . Holley (94) exprime la même opinion. Nelson (135) est plus formel encore : l'enchaînement des faits, appuyé sur une étude biologique particulièrement serrée, lui paraît, après ponction, être le suivant :

- hémococoncentration ou réduction du "volume extra-cellulaire efficace" (c'est-à-dire du volume extra-cellulaire global moins l'ascite et les oedèmes)
- hémodilution secondaire, soit par mobilisation des oedèmes - et alors sans hyponatrémie - soit par rétention de grandes quantités d'eau ingérée comme dans l'observation n° 1 citée ci-dessus .

Pour lui, les signes de "law salt syndrom" n'apparaissent pas si les oedèmes sont encore importants ou si des solutions salines sont administrés en quantité suffisante après la ponction . Cette réduction des volumes extra-cellulaires jouerait par elle-même un rôle important dans la pathogénie du syndrome et dans celle du collapsus cardio-vasculaire qui l'accompagne parfois : ainsi s'expliquerait, pour cet auteur, le fait que l'administration de plasma (comme dans notre observation Lut...) ou celle d'albumines sans sel puissent à elles seules corriger les troubles .

Hamburger et Mathé (88 - 118) considèrent eux aussi que c'est la déshydratation extra-cellulaire - et non l'effondrement du sodium - qui joue le rôle essentiel dans la pathogénie des accidents observés . Cette déshydratation extra-cellulaire est d'ailleurs, disent-ils, bien particulière : les signes cliniques et biologiques peuvent "en apparaître alors que le volume total de l'eau extra-cellulaire dépasse encore largement le volume physiologique en raison de la persistance de liquide dans le péritoine : ce fait démontre qu'il peut exister de véritables dissociations à l'intérieur du secteur extra-cellulaire; des épanchements séreux coïncidant avec une déshydratation des territoires interstitiels" .

Cette conception rejoint celle de Nelson . On conçoit que la possibilité d'une pareille dissociation puisse rendre problématique la mesure des variations de l'eau extra-cellulaire par celle des espaces de diffusion du thiocyanate ou de l'inuline; techniques qui perdent en pareil cas une grande partie de leur signification.

Enfin, il est fort probable que l'hémodilution secondaire s'accompagne de fuites d'eau - et peut-être de sodium - vers les cellules, avec déplacement du potassium intra-cellulaire . La possibilité d'un tel proces-

sus a du reste été expérimentalement démontrée par Mathé (-118-). Le mécanisme du syndrome biologique du coma hépatique rejoindrait ainsi celui de toutes les "azotémies par manque de sel".

2) L'azotémie =====

Ce symptôme dont nous avons souligné l'importance paraît pouvoir s'expliquer par la mise en jeu de deux mécanismes :

- augmentation du catabolisme protéique (avec mobilisation du potassium cellulaire) due à l'intoxication par l'eau
- insuffisance de l'élimination de l'urée par le rein : l'altération des fonctions rénales est un phénomène habituel au cours de la déshydratation extra-cellulaire, la filtration glomérulaire pouvant perdre, selon Hamburger, 14 à 36 % de son volume normal, tandis que la clearance de l'urée se trouve encore plus profondément altérée. Ce phénomène est d'autant plus sensible au cours des cirrhoses qu'il a été démontré que la filtration glomérulaire est déjà considérablement réduite chez ces malades en dehors de toute perturbation hydrique surajoutée (-24-).

Si les conditions physiopathologiques suffisantes au développement de la poussée azotémique sont ainsi réunies, encore faut-il pour que celle-ci puisse se produire, que la fonction uréginique du foie ne soit pas trop profondément altérée. Nous revenons sur cette question. Remarquons dès maintenant qu'une carence hépatique trop importante est peut-être la cause des exceptions que nous avons constatées (observation n° 10).

Ces conceptions, outre qu'elles fournissent une explication somme toute satisfaisante des variations du sodium observées, ont le mérite de faire la part des perturbations hydriques, par lesquelles peut-être et surtout doit certainement tenir compte, tant dans l'interprétation du coma que dans celle de l'efficacité des traitements employés, où le rôle joué par le seul apport liquidien est toujours bien difficile à dissocier de celui

des électrolytes ou de tout autre corps en solution qu'il véhicule . (Morin - 132-)

Toutes ces données peuvent être condensées en un schéma provisoire qui tiendra lieu de conclusion à ce chapitre :

- 1) la tension de l'ascite s'oppose dans une certaine mesure à sa reproduction
- 2) une ponction abondante modifie l'équilibre hydrostatique
- 3) la fuite de liquide plasmatique dans l'ascite s'accroît brutalement et s'accompagne d'un effondrement de l'espace plasmatique
- 4) l'eau sans sel ingérée tend à rétablir le volume plasmatique aux dépens de la natrémie et de la pression osmotique du plasma d'où hyponatrémie par dilution et peut-être fuite d'eau et de sodium vers le compartiment cellulaire .

II) Les comas avec hypopotassémie

=====

Parmi les comas provoqués, chez les cirrhotiques, par un déséquilibre électrolytique nous croyons qu'il faut faire une place importante au coma avec hypopotassémie .

1) Observations

Nous n'en rapportons qu'une seule, mais elle est parfaitement démonstrative, (obs.Raim.,n° 13):chez une femme de 43 ans, atteinte de cirrhose éthylique avec ascite compliquée d'une granulie péritonéale responsable d'un premier pré-coma, le traitement antibiotique (Rimifon + Streptomycine) amène une amélioration spectaculaire mais transitoire de l'état général . En effet, la prescription de P.A.S. intraveineux déclenche au bout d'une dizaine de jours une reprise de l'ascite qui oblige à évacuer 22,500 litres en dix jours -suivie d'un nouveau coma coïncidant avec la chute de la kaliémie à 2 milli-équivalents et l'apparition de signes électrocardiographiques caractéristiques . Le traitement par de fortes doses de chlorure de potassium par voie veineuse d'abord, orale ensuite, assure en quatre jours la restauration du potassium sanguin et la guérison défini-

tive de ce second coma .

Cette observation isolée mais frappante nous a incité à chercher s'il en existait de semblables dans la littérature . Les monographies d'ensemble consacrées à la pathologie du potassium n'en mentionnent pas; mais un certain nombre de travaux -encore bien peu nombreux - publiés depuis 1950, se sont attachés à ce problème et citent des faits comparables :

en Amérique, Latner (-108-) observe une hypokaliémie dans 2 des 5 comas hépatiques qu'il rapporte ; il l'attribue à l'utilisation de larges doses de sérum glucosé intraveineux . Amatuzio (-5-) au cours de 15 pré-comas observés chez des cirrhotiques, constate un net abaissement du taux moyen du potassium sanguin? Schwartz (-161-) et coll., dans une étude portant sur 22 pré-comas et comas, enregistrent de leur côté 3 hypokaliémies franches .

Orientés par ces travaux, Artman et Wise (-8-) se livrent à une étude, systématique cette fois, de l'évolution de la kaliémie au cours de 30 cirrhoses traitées. 25 fois le taux du K sanguin est abaissé, 6 fois cet abaissement s'accompagne d'un pré-coma ou d'un coma; un de ces cas (obs.n°1) mérite d'être confronté avec notre observation :

homme de 54 ans, alcoolique avéré (1/2 litre et plus de whisky par jour) admis le 25 Juillet 1950 pour nausées et vomissements . L'histoire est très difficile à établir du fait de l'incohérence : une jaunisse aurait été observée en Février, qui motiva une paracontèse. A l'examen d'entrée, malade délirant, obèse, présentant un ictère avec ascite .

Les examens de laboratoiresmontrent : G.B. 12.600; G.R. 4.200.000; Hb 13 g; azote uréique 7,3 %; protéines totales 6,6 %; albumine 2,9; globuline 3,7; bilirubine 1,8 mg %; thymol 9 u.M.L.; temps de prothrombine 26"; calcémie 8,4 mg % .

Au 4e jour de l'hospitalisation apparaît un coma progressif avec diarrhée, sécheresse de la langue et des téguments, et l'examen montre une raideur des extrémités et de la nuque . Mais la P.L. est normale . Biologie : K : 1,9 m.e.q., Na 126, Cl 82 : E.C.G. allongement caractéristique de l'espace Q.T.

Traitement : ClK intraveineux, sérum salé à 5 % (calculé en quantités de remplacement), gluconate de Ca, Pénicilline, Streptomycine .

Pendant deux jours, l'état resté extrêmement critique, nécessitant l'aspiration trachéale par tube et l'alimentation par voie parentérale . A partir du 26 Juillet, le malade peut recommencer à boire; il sort progressivement du coma en même temps que remonte le taux de la kaliémie .

Dans deux autres observations, moins schématiques (obs. 3 et 5), l'hypokaliémie, voisine de 2 m.e.q.ap- paraît secondairement, au cours de la phase de récupération d'un coma ou d'un pré-coma traité et s'accompagne d'une reprise des troubles psychiques que l'administration de quantités importantes de ClK fait disparaître en 24 heures dans le 1er cas, beaucoup plus lentement dans le second .

2) Symptômes

Les signes cliniques de l'hypopotassémie sont, il faut l'avouer, souvent noyés dans l'ensemble du tableau.

Dans notre observation, cependant, la séméiologie répondait assez bien aux descriptions classiques de la grande hypokaliémie . Il s'agissait en effet d'un coma flaccide, avec hypotonie, sans paralysie véritable, progressivement aggravé . Le signe de Babinski présent dans notre cas, n'est pas noté dans d'autres observations .

La distension par atonie intestinale n'a pas attiré notre attention chez cette malade ascitique . En revanche, il existait une rétention d'urines, témoin possible de l'atonie vésicale .

Un souffle holosystolique mésocardiaque, intense et rude dominait, avec la tachycardie, les signes fournis par l'auscultation du cœur . Un tel souffle ne paraît pas avoir été fréquemment observé ailleurs . Sa nature anémique fut discutée mais l'évolution plaide contre cette hypothèse puisque ce souffle disparut après 4 jours de traitement par ClK .

Le collapsus vasculaire qui accompagnait ces signes

est habituel dans l'hypokaliémie .

Les modifications de l'E.C.G. enregistrées deux jours après le début du traitement alors que la kaliémie était déjà remontée à 3 m.e.q. étaient des plus nettes : allongement de QT d'autant plus remarquable que le rythme était rapide, aspect curviligne du segment ST en D II, D III et en précordiales gauches; onde T large, plate, et au moins en D I, bifide par superposition d'une onde U.

Ces signes qui correspondent aux critères électriques classiques de l'hypopotassémie (-13-160-) étaient également présents dans les observations d'Amatuzio et d'Artman .

Leur relation avec l'hypokaliémie nous paraît peu discutable, et bien faible le rôle - suggéré par certains - que jouerait une éventuelle dysprotéinémie : il ne nous a guère été donné d'observer de telles anomalies chez nos cirrhotiques, en dehors de l'hypokaliémie, même en cas de déséquilibre protéique beaucoup plus accusé .

Sur le plan biologique, cette hypokaliémie (déterminée au photomètre à flamme) était indiscutable : elle s'accompagnait d'une hypochlorémie avec augmentation de la réserve alcaline, comme il est fréquent en cas de perte potassique par surcharge sodique .

Bien que nous sachions quelles réserves appelle toute interprétation des variations du potassium extra-cellulaire, celles que nous avons observées ont si bien cadré avec l'influence du traitement d'une part, l'amélioration clinique d'autre part, qu'il nous paraît difficile d'interpréter cette observation autrement que comme un coma hypopotassémique vrai .

3) Etiologie - pathogénie

- Au cours des pré-comas et des comas apparaissant chez les cirrhotiques, le taux moyen du potassium sanguin est nettement abaissé . Il suffit pour s'en convaincre de rapprocher les chiffres moyens publiés par différents auteurs :

../...

Amatuzio (6)	14 cas sur 15 cirrhoses...	moyenne	3,01 m.e.q.
Artman et Wise (8)	25 " " 30 " ... "		3,08
Carfagno (30)	9 " " 11 " ... "		3 à 4,1
Farber (64)	6 "	"	1,70 à 4,3

La moyenne fournie par nos 14 dosages - l'observation ci-dessus mise à part - est un peu moins basse : 4,1 m.e.q. . En revanche, nous avons observé 4 fois une hypokaliémie franche, voisine de 3 m.e.q. .

- Les causes occasionnelles d'aggravation de cette tendance habituelle à l'hypopotassémie sont le fait :

- a) de l'évolution de la cirrhose elle-même
- b) des soustractions liquidiennes
- c) du traitement .

a) L'évolution de la cirrhose : le déséquilibre alimentaire habituel réalise une carence d'apport qu'aggrave l'anorexie (8) .

Les vomissements, qui contiennent 5 à 7 m.e.q. de potassium par litre, sont moins souvent en cause que la diarrhée dont tous les auteurs soulignent le rôle important (-8-48-85-). Ce symptôme existait dans notre observation aussi bien que dans celles d'Artman .

La dénutrition, si frappante au cours des poussées évolutives, aggravée par l'insuffisance d'apport protéique et par les soustractions d'albumine dues aux ponctions d'ascite, entretient une balance azotée fortement négative. (179)

Or chaque gramme d'azote catabolisé libère 2 à 3 m.e.q. de potassium cellulaire qui sont éliminés par les urines ; cet ensemble catabolique, entretenu pendant de longs mois finit par entraîner un appauvrissement en potassium total; appauvrissement malheureusement difficile à chiffrer faute d'une technique pratique de dosage du potassium cellulaire, et dont nos mesures de potassium plasmatique ne permettent guère d'apprécier le degré .

- b) Les ponctions d'ascite -même importantes - n'entraînent pas ici, du fait de la faible concentration du potassium extra-cellulaire (4,4 m.e.q. Farber), les brusques déficits qui jouent un si grand rôle dans le déclenchement de l'hyponatémie.

Leur intervention n'est cependant pas négligeable : les déséquilibres osmotiques qu'elles provoquent, entraînent probablement, nous l'avons vu, des échanges hydro-électrolytiques entre milieu extra et intra-cellulaire (fuite d'eau et de sodium vers les cellules avec libération de potassium) qui sont une cause supplémentaire de perte de potassium, encore mal étudiée chez les cirrhotiques .

- c) Dans cet organisme aux réserves ainsi réduites, les accidents de la grande hypokaliémie sont souvent déclenchés par des mesures thérapeutiques dont le mode d'action est heureusement plus facile à saisir que celui des ponctions .

- Parmi ces mesures, la plus fréquemment en cause est sans doute la perfusion de sérum glucosé, geste classique dans le traitement des insuffisances hépatiques graves; elle provoque l'hypopotassémie à la fois en diluant les milieux extra-cellulaires et en mobilisant le potassium libre au profit de la glycogénèse (8-108), mécanisme qui paraît avoir été démontré chez le sujet normal (-64-).

Chez notre malade, nous pensons qu'on peut incriminer les injections intraveineuses de P.A.S. de sodium . Nous ne croyons pas que cette drogue ait occasionné l'hypokaliémie par son action propre, mais simplement - en dehors de l'effet de dilution dû à la voie veineuse employée - en apportant 2 g de sodium supplémentaire par flacon de 15 g de P.A.S. ; apport intempestif qui a grandement favorisé la reproduction de l'ascite et nécessité la reprise des ponctions . C'est à notre sens cette spoliation qui a pu déclencher l'hypopotassémie comme l'auraient fait dans les mêmes circonstances une diarrhée profuse où des vomissements abondants .

- L'emploi des résines échangeuses d'ions est moins souvent en cause que les perfusions veineuses de solutions diverses d'électrolytes . Nous en avons déjà souligné les dangers chez les cirrhotiques .
- Enfin, l'utilisation fréquente des diurétiques mercuriels, surtout quand ils sont potentialisés par le chlorure d'ammonium, peut à elle seule, et beaucoup plus fréquemment semble-t-il, déclencher les accidents majeurs de l'hypokaliémie :

Cette pratique assez rare en France est restée courante dans les pays anglo-saxons bien que de nombreux auteurs en aient souligné les dangers (-8-94-135-) .

Hilton (-92-), entre autres, a démontré de façon quasi-expérimentale ce pouvoir des diurétiques mercuriels en soumettant 8 cirrhotiques ascitiques soumis à un régime fixe apportant 77 m.e.q. de sodium et 60 m.e.q. de potassium par jour à trois injections par semaine de chlorure d'ammonium + mercurhydrine pendant trois semaines .

Dans ces conditions, l'excrétion urinaire du potassium devient très importante (atteignant jusqu'à 250 m.e.q. par 24 heures), et la balance potassique fortement négative . L'hypokaliémie apparaît chez tous les malades ainsi traités, accompagnée dans deux cas des signes cliniques et électrocardiographiques caractéristiques; les taux moyens du potassium de ces malades passant de 4,23 m.e.q. avant traitement, à 2,84 après traitement .

Les apports liquidiens par voie veineuse, les ponctions, les injections mercurielles, sont donc des causes non négligeables d'appauvrissement en potassium .

Remarquons d'ailleurs que le seul retour à une balance protéique fortement positive telle que l'application du régime sans sodium permet souvent de l'obtenir, (-35-60-179-) contribue à lui seul à augmenter les besoins cellulaires en potassium, mobilisant ainsi le potassium extracellulaire disponible .

Toutes ces données soulignent l'importance des troubles du métabolisme du potassium au cours de la grande insuffisance hépatique avec ascite . Ces troubles peuvent aller jusqu'à provoquer parfois de faux comas hépatiques dont la réversibilité nous paraît démontrée . Sans partager l'enthousiasme sans doute excessif des auteurs anglo-saxons (Artmann : 8 comas guéris sur 15) nous pensons que la recherche de telles perturbations doit être systématique en présence d'un pré-coma ou d'un coma survenant chez un cirrhotique et que leur prévention ou leur correction sont susceptibles - avec une fréquence qui reste à déterminer - d'empêcher ou de guérir des accidents jusqu'ici considérés comme toujours mortels .

III) Les comas avec hyperpotassémie

=====

Avant d'en terminer avec cette étude des troubles du métabolisme du potassium observés au cours des comas des cirrhotiques, nous rapporterons une curieuse observation, dont nous n'avons guère trouvé l'équivalent dans la littérature, où le coma s'est au contraire accompagné d'une hyperpotassémie considérable (obs. n° 14) .

Chez ce malade éthylique, dont l'ascite cirrhotique, qui se reproduisait abondamment depuis six mois, avait enfin pu être contrôlée par le régime pauvre en sodium, on vit s'installer brusquement, parallèlement à un épisode diarrhéique, un pré-coma avec bradycardie sévère à 40, hyperpotassémie considérable (8,3 m.e.q.) hyponatrémie (121) hyperazotémie (0,75) qui fut spectaculairement guéri par une charge massive en sel apportant 341 m.e.q. de sodium .

Nous n'avons pas trouvé d'autre explication à cette hyperkaliémie inhabituelle que l'absorption par le malade de quantités importantes de chlorure de potassium sous forme de sel diététique diasal . Du point de vue biologique, les faits paraissent s'être enchainés de la façon suivante :

- consommation anormalement élevée de chlorure de potassium,
- coma avec hyperkaliémie et hyponatrémie; la bradycardie peut être valablement mise sur le compte de cette hyperkaliémie capable d'engendrer des troubles de la conduction allant jusqu'à la dissociation auriculo-ventriculaire ,
- guérison par dilution à l'aide du sérum salé au prix d'une reproduction de l'ascite proportionnelle à la quantité de sodium injectée . Un fait doit être noté que nous avons déjà souligné : dans cette observation, comme dans l'observation n° 16, la natrémie est plus basse après la charge sodique qu'avant .

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observation comparable . Cependant, l'apparition d'une hyperkaliémie, sans trouble de la conscience a été signalée par différents auteurs (161) . Mais dans ces cas, l'élévation du potassium sanguin est apparue peu après une hémorragie intestinale importante qui a été attribuée à la résorption intestinale du potassium libéré par la lyse globulaire . Rien, chez notre malade, qui a parfaitement guéri, n'est venu témoigner d'une telle hémorragie .

Cette observation, que nous citons à titre de curiosité, ne nous paraît pas comporter d'autre conséquence pratique que d'attirer l'attention sur les dangers que comporterait une charge potassique, même orale, trop importante, réalisée dans le but de corriger les déficits en ion K que nous venons de décrire .

Selon notre expérience, les troubles des métabolismes du sodium et du potassium sont ceux qui déterminent ou accompagnent les faux comas des cirrhotiques les mieux individualisés . D'autres perturbations sont évidemment possibles, qui n'ont pas manqué d'être signalées dans la littérature, particulièrement celles qui pourraient affecter le calcium et le magnésium .

Nos observations ne comportent aucune étude du magnésium aux variations duquel s'est particulièrement attaché Amatuzio (6) . La calcémie a, par contre, été suivie dans un certain nombre de cas et nous rapportons ci-dessous une observation où elle nous a paru jouer un rôle dominant dans le déclenchement du coma .

IV) Les comas avec hypocalcémie (obs.n° 15)

=====

Au décours d'un syndrome ictéro-ascitique fébrile, amélioré et asséché par le régime sans sel et les ponctions, apparaît un pré-coma dont le trouble biologique majeur consiste en l'effondrement de la calcémie à 23 mg par litre associé à une hyperazotémie et à une réduction probable du volume plasmatique. L'apport de solution salée et surtout de chlorure de calcium intraveineux fait disparaître les troubles psychiques qui reprennent dès qu'on essaie de remplacer le calcium intraveineux par un apport oral, pour s'effacer ensuite définitivement dès la reprise de la voie veineuse, en même temps que s'estompent les signes d'hémoconcentration et que l'urée revient à la normale.

Une telle observation, si elle montre l'importance prise par le trouble du métabolisme calcique et par sa correction dans ce cas particulier, souligne en même temps la complexité du trouble hydro-électrolytique dont nos mesures de concentration plasmatique des différents électrolytiques ne donnent qu'une idée très imparfaite : l'hypocalcémie, comme l'hypokaliémie ou même l'hyponatrémie, s'accompagnent d'un déséquilibre de la répartition de l'eau entre les différents secteurs de l'organisme dont elles ne sont sans doute qu'un reflet aisément saisissable et dont la correction encore toute empirique joue probablement un rôle au moins aussi important dans la régression des troubles psychiques que celle des déficits électrolytiques. L'élévation de l'urée sanguine quasi-uniformément constatée au cours de ces différents types de coma nous paraît en dernière analyse l'un des témoins les plus fidèles, quoiqu'indirect, des perturbations hydriques.

--oOo--

../...

Ainsi, l'étude systématique des électrolytes du plasma nous a montré, au cours des comas des cirrhoses ascitiques, la possibilité de perturbations hydro-électrolytiques variées, dont la correction est susceptible d'amener la disparition des troubles psychiques observés .

Cette constatation nous a amené à individualiser dans le cadre traditionnellement disparate du coma hépatique les faux comas par déséquilibre électrolytique, distinction qui nous paraît autorisée par des critères étiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs, que nous rappellerons brièvement :

- étiologiques : possibilité habituelle de désigner la cause ou l'ensemble des causes responsables de la "rupture d'équilibre" si facile à déclencher chez ces malades ;
- cliniques : pauvreté du syndrome neurologique où manquent habituellement presque tous les signes attribués au coma des défaillances hépatiques brutales ;
- biologiques : constatation d'un déficit électrolytique, qualitativement variable, portant le plus souvent sur le sodium, parfois sur le potassium, rarement sur le calcium et le magnésium (?), déficit accompagné d'une élévation très fréquente de l'urée sanguine et très probablement d'une réduction brutale du volume plasmatique ;
- évolutifs : reversibilité possible sous la seule influence d'apports hydro-électrolytiques appropriés .

Cette définition est certainement trop schématique et il est bien évident que les troubles que nous tentons d'individualiser sont liés en quelque façon avec l'atteinte hépatique . Nous croyons cependant qu'elle est légitime : de tels troubles, nous allons le voir, ne s'observent pas dans le coma hépatique vrai . En revanche, - et c'est là le dernier critère sur lequel nous appuierons cet essai de démontrement - les perturbations du catabolisme protéique, témoignant de la défaillance de la fonction uréique du foie, si évidentes dans la grande défaillance hépatique y sont absentes ou modérées . Nous n'apportons malheureusement que peu d'arguments à l'appui de cette dernière affirmation .

COMA HEPATIQUE VRAI

Nous appellerons ainsi tous les comas qui nous ont paru relever exclusivement d'une défaillance hépatique .

- I) Le coma de l'ictère grave (obs. n° 21, 22, 23, 24, 28) tel qu'on l'observe dans l'atrophie jaune aiguë ou subaiguë du foie en est évidemment le type le plus schématique .

Nous n'en reprendrons pas ici l'étude clinique : ses symptômes ne sont autres que ceux qui ont été décrits dans la première partie de ce travail .

Rappelons cependant que les convulsions, les manies aiguës, le hoquet, les trémulations musculaires, la catatonie et le syndrome pseudo-méningé, qui manquent presque toujours dans les faux comas hépatiques, y sont au contraire, fréquents .

L'association de ces signes chez un même malade individualise même souvent de véritables formes neurologiques du coma hépatique, formes dont notre observation Ler... n° 21 nous paraît donner une excellente illustration .

- II) Le coma hépatique vrai des cirrhotiques (obs. n° 18, 25, 26, 27) .

Un coma hépatique vrai, régulièrement fatal, s'observe bien entendu fréquemment au terme de l'évolution des cirrhoses. La séméiologie clinique nous a paru alors en être la même que celle de l'atrophie aiguë .

C'est ainsi qu'on ne peut qu'être frappé par l'importance prise par les signes neurologiques objectifs dans les observations 18, 25, 26, 27, surtout lorsqu'on compare ces cas aux observations 1 à 15 où ces signes sont discrets ou absents .

Le tableau 1, où il a été tenu compte de la répartition des troubles neurologiques dans chaque cas, montre bien l'opposition clinique qui sépare les deux types de coma .

Ces comas, qui peuvent certes apparaître spontanément comme le terme ultime d'un grand syndrome de dénutrition progressive où la part qui revient directement à la déchéance fonctionnelle de la cellule hépatique reste d'ailleurs difficile à préciser (Cachin -25-), sont souvent provoqués par une cause intercurrente dont l'incidence sur la défaillance hépatique est manifeste. Parmi les facteurs les plus évidemment capables de déclencher une telle défaillance chez ces malades, trois jouent à nos yeux un rôle de premier plan, Ce sont :

- les infections aiguës (obs. n° 25)
- les poussées d'hépatite ictérigène surajoutée, telles que celles dues à un ictère du sérum homologue inoculé par transfusions et surtout par injections de plasma (obs. n° 16)
- les hémorragies digestives enfin .

Ainsi, les circonstances d'apparition des troubles de la conscience, comme les caractères particuliers du syndrome neurologique qui les accompagne, distinguent déjà ces comas hépatiques vrais, directement liés à l'insuffisance hépatique aiguë, des comas avec perturbations hydro-électrolytiques étudiés ci-dessus .

Biologie =====

Bien mieux, si l'on veut bien admettre une telle distinction, on s'aperçoit qu'à ce type de coma, et quelles qu'en soient les circonstances d'apparition, répond un syndrome biologique commun susceptible, à notre sens, d'être opposé point par point à celui des faux comas hépatiques .

- a) Les troubles hydro-électrolytiques y font en effet défaut : la natrémie (moyenne 140,4 meq.) et la chlorémie (moyenne 103) y sont sensiblement normales . Seule la kaliémie (moyenne 3,8 m.e.q.) subit quelques variations aisément explicables si l'on tient compte du fait qu'elle peut être grandement influencée par les troubles du catabolisme protéique .
- b) L'urée sanguine est basse (obs. 23-28), normale (obs. n° 21) ou à peine augmentée (obs. n° 18, 19, 24, 25) sauf dans le cas Dum... qui est un coma post-hémorragique

- c) C'est au contraire exclusivement - du moins à notre avis - dans ces formes que la défaillance hépatique se traduit par les perturbations biochimiques qui témoignent d'une profonde altération du catabolisme protéique .

Nous avons déjà souligné (Cf p. 34) que les plus fortes augmentations du taux des acides aminés, de la glutamine ou de l'ammonium sanguin, mentionnées dans les travaux anglo-américains, particulièrement dans le travail de Walshe, concernaient toutes des atrophies aiguës ou subaiguës . Les trop rares dosages de la glutaminémie qui ont pu être faits chez nos malades peuvent être interprétés dans le même sens :

le taux moyen de la glutamine sanguine étant chez les cirrhotiques non comateux de 8 à 11 mg % (162), les plus fortes hyperglutaminémies enregistrées concernaient (°) en effet deux atrophies subaiguës (cas Hal n° 24 : 52 mg % et Houd n° 23 : 50 mg %) et un coma post-septicémique (cas Bos n° 25 : 49 mg %) . Par contre, la glutamine était normale dans deux faux comas hépatiques provoqués chez des cirrhotiques, le premier par une crise diarrhéique (cas Arm n° 12 : 10 mg %), le second par les barbituriques (cas Gir. n° 20 : 9 mg %) . Elle était modérément élevée dans les cas Bour n° 17 : 28 mg % et Temp n° 26 : 24,7 mg) mais de ces deux malades, la première présentait un ictère et la seconde, une hémorragie.

- d) Les altérations électro-encéphalographiques sont-elles l'apanage du coma hépatique vrai ? :

il serait séduisant de parvenir à établir un certain parallélisme entre l'hyperammoniémie et l'intensité des altérations des tracés électro-encéphalographiques telles que les ont décrites Adams et Foley, ces altérations manquant dans les comas par perturbations hydro-électrolytiques . Riddel, dans un remarquable travail déjà cité (155), a en effet montré que ces altérations, moins constantes que ne le voulait Adams, s'observaient quasi exclusivement dans les comas qui s'accompagnaient d'une très forte hyperammoniémie, cette hyperammoniémie lui apparaissant en dernière analyse comme le meilleur critère d'authenticité de la défaillance hépatique . Cependant cette conception, si satisfaisante soit-elle, ne peut être admise sans réserve puisque des modifications de l'électro-encéphalogramme bien voisines de celles qu'ont

- (°) L'obs. n° 19 - où un doute subsiste sur la technique employée - mise à part (glutamine : 68 mg)

.../...

enregistrées Adams et Riddel ont pu être constatées au cours du syndrome expérimental d'intoxication par l'eau (Hamburger - 88 -) .

Ainsi la discrimination des faux comas hépatiques permet de préciser singulièrement les caractères cliniques et biochimiques d'un coma relevant de la seule défaillance hépatique . Peut-être certaines aberrances biologiques auxquelles se sont heurtées la plupart des tentatives d'explication pathogénique des troubles psychiques n'ont-elles pas d'autre source que la confusion qui a régné jusqu'ici dans l'immense majorité des travaux consacrés à ce sujet quant aux types de comas étudiés .

Il était à prévoir que la réunion dans des statistiques d'ensemble d'affections aussi différentes que l'ictère grave par atrophie aiguë du foie et les accidents transitoires provoqués chez les cirrhotiques par les ponctions d'ascite, ne permettrait guère de parvenir à des résultats d'ensemble homogènes .

Comas post-hémorragiques

=====

Nous avons cru pouvoir ranger les comas post-hémorragiques des cirrhotiques dans le cadre des comas hépatiques vrais . Il reste à nous en expliquer maintenant .

En ce qui concerne les circonstances d'apparition de ces comas, nous avons assez insisté sur elles (page 5) pour n'y pas revenir . Remarquons cependant que sur les 6 cas rapportés ici, 4 fois l'hémorragie digestive survint comme une complication terminale chez un malade guéri d'un premier coma et - en apparence - rééquilibré . (obs. n° 6-10-12-20)

Une fois (obs. n° 27), elle précipita dans le coma une malade remarquablement améliorée par le régime sans sodium associé à la diète hyperprotidique . Frappés par la fréquence insolite de ces hémorragies chez les malades soumis à ce type de traitement, Caroli et Péquignot (35) se demandent même si le "verrouillage" parfait de l'ascite n'est pas la cause d'une poussée d'hypertension portale - due au freinage de la transsudation péritonéale - assez intense pour déclencher l'hémorragie digestive catastrophique . Une telle hypothèse, si elle se vérifiait, conduirait à grover

d'une hypothèque singulièrement redoutable un mode de traitement dont les résultats spectaculaires sont aujourd'hui bien connus .(35-60-179-71)

Notons cependant que les publications américaines récentes n'expriment aucune crainte de cet ordre et que de tels accidents ne se sont heureusement pas renouvelés dans les observations recueillies ultérieurement dans le service du Dr CAROLI .

Sur le plan clinique, les comas post-hémorragiques s'opposent aux autres comas des cirrhotiques par une séméiologie neurologique riche .

Les observations n° 16 et surtout n° 12, où un coma hémorragique succéda à bref délai à un coma hydro-électrolytique, mettent assez en relief les différences séméiologiques qui séparent ces deux types de coma .

Le syndrome biologique, bien qu'incomplètement étudié a été suffisamment précisé pour que puissent en être soulignés un certain nombre d'éléments :

- 1) l'azotémie post-hémorragique (obs. n° 27) a été récemment étudiée par Cattan (-36-) . Cette azotémie n'est ni constante, ni proportionnelle à la quantité de sang épanché . Cattan pense qu'elle doit être mise sur le compte d'une défaillance rénale transitoire qui n'est pas toujours purement fonctionnelle puisque des lésions rénales de glomérulite et de vaso-dilatation aiguë, attribuées à l'ébranlement neuro-végétatif réflexe responsable de l'hémorragie ont pu être mise en évidence à l'autopsie des cirrhotiques morts d'hémorragie digestive .

Toutefois, on peut se demander si le caractère contingent des lésions rénales décrites par Cattan explique entièrement l'inconstance du syndrome azotémique post-hémorragique : nous verrons plus loin que de telles hémorragies provoquent probablement, chez ces malades aux fonctions hépatiques déjà profondément altérées, une défaillance hépatique brutale : n'est-il dès lors pas permis de penser que c'est la carence de l'uréogénèse hépatique, plus que le degré des altérations rénales, qui explique l'absence de l'azotémie post-hémorragique ?

- 2) d'autres perturbations biologiques ont d'ailleurs été constatées qui témoignent plus directement des anomalies

du catabolisme azoté : c'est ainsi qu'une très forte augmentation de l'ammonium sanguin, supérieure ou égale à 5 fois le taux normal, a pu être mise en évidence par différents auteurs (-155-178-). Il est en particulier remarquable de constater que, dans la statistique de Traeger comme dans celle de Riddell, les comas hépatiques comportant les plus fortes hyperammoniémies soient précisément des comas post-hémorragiques.

Sans doute cette hyperammoniémie s'accompagne-t-elle, comme dans notre observation n° 27, d'une augmentation de la glutamine sanguine. Mais ce point particulier n'a pas encore été, à notre connaissance, confirmé.

- 3) Quant aux troubles électrolytiques, d'ailleurs très variables, ils sont probablement la conséquence directe de l'hémorragie et des processus de restauration de la masse sanguine qu'elle met en jeu. Une hyperkaliémie transitoire a cependant été occasionnellement signalée (Schwartz).

Le syndrome biologique des comas post-hémorragiques est donc, comme leur syndrome clinique, très voisin de celui des comas hépatiques vrais. Reste à préciser le mécanisme de ces comas :

la plupart des auteurs mettent l'apparition des troubles de la conscience sur le compte d'une brusque défaillance hépatique, cette défaillance étant elle-même secondaire à l'ischémie - et donc à l'anoxie - provoquée par l'hémorragie :

Wiggers et coll. (-192-) ont constaté que le débit sanguin à travers le foie du chien est plus diminué que ne l'impliquerait la chute de la pression artérielle générale qui accompagne le choc hémorragique.

"Sur un foie cirrhotique dans lequel la circulation portale est déjà entravée, cette nouvelle baisse de l'irrigation exerce sans doute des conséquences spécialement sévères" (Cachera - 23 -).

L'influence des perturbations circulatoires splanchniques jouant ainsi un rôle prépondérant, le mécanisme des comas post-hémorragiques des cirrhotiques serait en somme le même

que celui des accidents provoqués chez les chiens, porteurs d'une fistule d'Eck, par la ligature de l'artère hépatique (-81-147-)

Une autre hypothèse - formulée par Gaustad en 1949 (79) et reprise tout récemment par Cachera (23) - mérite d'être prise en considération . Ces auteurs mettent en cause le rôle nocif des dérivés nitrés produits dans la lumière intestinale par la lyse globulaire et libérés dans un organisme incapable de les éliminer .

"Les produits du catabolisme protéique du sang digéré et absorbé peuvent jouer un rôle d'autant plus important que ce catabolisme n'atteint pas le stade final de la formation de l'urée L'accumulation d'amino-acides, d'ammoniaque, est possible dans ces conditions, avec les conséquences qui en résultent pour le tissu nerveux" (Cachera -23-) .

Remarquons qu'une telle conception cadre bien avec les critères biologiques exposés plus haut (hyperammoniémie, hyperglutaminémie, caractère contingent de l'azotémie post-hémorragique) .

Vu sous cet angle, le coma post-hémorragique des cirrhotiques se réduirait donc à un coma hyperammonémique assimilable en dernière analyse aux comas provoqués expérimentalement par Van Caulaert, Gabuzda et autres auteurs .

Sur le plan pratique, cette hypothèse pathogénique suggère évidemment l'emploi de l'acide glutamique pour tenter de combattre les effets centraux de l'hyperammoniémie .

C'est ainsi que Cachera a pu observer la disparition rapide des troubles psychiques sous l'influence du glutamate de sodium intraveineux dans 4 comas post-hémorragiques . 3 de ces malades, il est vrai, succombèrent par la suite : 2 à la suite de la reprise de l'hémorragie - qui survint respectivement au 10ème et au 45ème jours après la guérison du coma - le 3ème, un mois plus tard du fait de l'aggravation de la cirrhose . Le 4ème survécut .

Il est inutile de souligner l'intérêt de ces observations quand on songe à l'extrême gravité du pronostic des comas post-hémorragiques .

Si en effet des rémissions spontanées ont pu être observées lorsque les troubles de la conscience n'étaient qu'esquissés (-79-) l'évolution a, au contraire, été jusqu'ici quasi toujours mortelle, une fois le coma installé, quel que soit le traitement entrepris. Il en fût ainsi dans les observations de Gaustad (-79-) en dépit des transfusions de sang. Il en fût de même dans les nôtres : nous n'avons pu sauver un seul de nos malades malgré l'arrêt rapide de l'hémorragie et le retour à la normale de la formule sanguine et de l'hématocrite sous l'influence des transfusions d'hématies déplasmatisées (obs. n° 10 et 27) .

L'échec des transfusions n'est d'ailleurs pas pour surprendre puisque ces accidents sont parfaitement distincts du coma hémorragique qui les provoque .

Le traitement par l'acide glutamique apporte-t-il quelque espoir d'améliorer ce redoutable pronostic ? Il nous paraît encore difficile d'en juger : nous n'avons obtenu, par ce traitement, utilisé dans un seul de nos cas, qu'une rémission sans lendemain (obs. n° 26) et les malades de Riddol (-155-) sont tous morts alors même que les perfusions d'acide glutamique avaient permis de ramener le taux de l'ammonium sanguin au voisinage de la normale .

oOo

../...

INCERTITUDES THERAPEUTIQUES

Le démemberment des comas hépatiques en comas hépatiques vrais et comas hydroélectrolytiques des cirrhotiques, outre qu'il met l'accent sur une pathogénie bien particulière, a un intérêt pratique puisque ces derniers sont réversibles dans un pourcentage de cas qui n'est pas négligeable pour une maladie réputée mortelle .

C'est ainsi que sur 17 cas observés, nous avons obtenu 4 guérisons définitives (obs. n° 13, 14, 15, + 1 obs. rapportée p.), 4 guérisons de brève durée - l'un de ces malades (obs. n° 16) étant mort au bout de 2 mois d'un ictère du sérum homologue, les trois autres d'une hémorragie digestive intercurrente respectivement : 20 jours (obs. n° 6), 45 jours (obs. n° 10) et 15 jours (obs. n° 12) après le premier coma - et 4 améliorations sans lendemain .

Malheureusement, le traitement de ces comas est, il faut bien l'avouer, loin d'être codifié .

Une seule certitude nous paraît acquise : le régime strict sans sodium apportant moins d'un gramme de sodium par jour - est seul capable de rompre le "cercle vicieux" dans lequel se trouve pris le cirrhotique : seul l'établissement d'une balance sodique négative permet en effet d'arrêter la reproduction de l'ascite, de rétablir l'anabolisme protéique et de ramener, par reprise de la diurèse aqueuse, le taux du sodium sanguin au voisinage de la normale .

Lorsqu'apparaissent les signes de pré-coma, le dosage des électrolytes du sang (Na, K, Ca, Mg) doit être systématique et ses résultats guident dans une certaine mesure un traitement qui reste malgré tout empirique du fait de l'impossibilité pratique où l'on se trouve d'apprécier les perturbations hydriques proprement dites .

Le traitement le plus logique, si l'on ^{s'en} tient aux données énoncées dans ce travail, serait l'emploi de sérums fortement hypertoniques qui sont seuls capables de rétablir la tonicité osmotique du plasma, le sérum glucosé ayant sur le sérum salé l'avantage d'entraîner une diurèse osmotique (Cachera) et de ne pas déclencher la reprise de l'ascite. Mais nous n'en avons pas l'expérience . Une seule de nos malades

(obs. n° 7) a été traitée avec un plein succès par le sérum salé hypertonique et nous n'avons trouvé que deux autres cas comparables dans la littérature (Nelson) . Reconnaissons cependant, que le seul apport de sérum glucosé isotonique, pour illogique qu'il soit, nous a souvent donné l'impression d'améliorer, au moins transitoirement, les troubles de la conscience . On sait d'ailleurs avec quelle circonspection doivent être appréciés les mérites des diverses thérapeutiques employées - la part respective des liquides et des électrolytes apportés, le rôle éventuellement joué par une évolution spontanément régressive ne peuvent souvent être valablement jugés . L'emploi de la cortisone et de l'acide glutamique, légitime dans le coma hépatique vrai, ne nous a paru d'aucun secours dans la correction des troubles que nous avons tenté d'individualiser .

CONCLUSIONS

- I - L'étude systématique des électrolytes du plasma nous a montré, au cours des comas des cirrhoses ascitiques, la possibilité de perturbations hydro-électrolytiques variées dont la correction est susceptible d'entraîner la disparition des troubles psychiques .

Cette constatation nous a amené à individualiser, dans le cadre traditionnellement disparate des comas hépatiques les faux comas, par déséquilibre hydro-électrolytique, distinction qui nous paraît autorisée par des critères étiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs que nous rappellerons brièvement :

- étiologiques : possibilité habituelle de désigner la cause ou l'ensemble des causes responsables de la "rupture d'équilibre" si facile à déclencher chez ces malades .
- cliniques : pauvreté du syndrome neurologique où manquent habituellement presque tous les signes attribués aux comas des défaillances hépatiques brutales .
- biologiques : constatation d'un déficit électrolytique qualitativement variable, portant le plus souvent sur le sodium, parfois sur le potassium, rarement sur le calcium et le magnésium (?); déficit accompagné d'une élévation très fréquente de l'urée sanguine et très probablement d'une réduction brutale du volume plasmatique.
- la perturbation hydrique, difficilement saisissable malheureusement, jouant sans doute le rôle essentiel .
- évolutifs : réversibilité possible sous la seule influence d'apports hydro-électrolytiques appropriés .

Cette définition est certainement trop schématique et il est bien évident que les troubles que nous tentons d'individualiser sont liés en quelque façon avec l'atteinte hépatique, bien que celle-ci ne soit pas la cause di-

du coma. Nous croyons cependant qu'elle est légitime. De tels troubles ne s'observent pas dans le coma hépatique vrai. En revanche — et c'est là le dernier critère sur lequel nous appuyons cet essai de démembrement — les perturbations du catabolisme protéique témoignant de la défaillance de la fonction uérogénique du foie, y sont absentes ou modérées. Nous apportons malheureusement peu d'arguments personnels à l'appui de cette dernière affirmation.

- II - Le terme de coma hépatique vrai nous a paru devoir être réservé aux comas relevant exclusivement et directement — par un mécanisme encore inconnu — d'une défaillance hépatique. Tels sont :
- le coma de l'ictère grave, tel qu'on l'observe dans l'atrophie jaune aiguë ou subaiguë du foie, qui en est le type le plus schématique.
 - certains comas déclenchés chez les cirrhotiques par une poussée d'insuffisance hépatique en quelque sorte surajoutée; cette défaillance pouvant être provoquée par une cause intercurrente telle qu'une infection aiguë, un ictère du sérum hémologue par hépatite d'inoculation ou une hémorragie digestive.

Quelle que soit leur origine, ces comas présentent des caractères cliniques et biologiques communs qui nous ont paru susceptibles d'être opposés point par point à ceux des "faux" comas hépatiques :

- cliniques : fréquence et importance d'un syndrome neurologique complexe associant des manifestations délirantes à des signes pyramidaux, extra-pyramidaux, méningés; la coexistence de ces signes chez un même malade individualisant de véritables formes neurologiques du coma hépatique.
- biologiques : absence de déficit électrolytique, de troubles de la répartition de l'eau et d'hyperazotémie contrastant avec l'importance des perturbations biochimiques qui témoignent probablement d'une profonde altération des fonctions hépatiques intervenant dans le catabolisme protéique : augmentation de "l'ammonium", de la glutamine et des acides aminés du sang :

III - Les comas post-hémorragiques des cirrhotiques nous ont paru, tant du fait de leurs caractères cliniques et biologiques que de leur pathogénie probable, ne pas devoir être dissociés de ces comas hépatiques vrais .

oOo



Vu le Doyen

BINET

Vu le Président de Thèse

PASTEUR VALLERY-RADOT

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
 <u>Première partie</u>	
LE COMA HEPATIQUE - CONCEPTION CLASSIQUE	
ETIOLOGIE	3
ETUDE CLINIQUE	11
ETUDE BIOLOGIQUE	20
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	24
PATHOGENIE	
- Expérimentation animale	26
- Expérimentation humaine	29
- Théories pathogéniques	38
 <u>Deuxième partie</u>	
ESSAI DE DEMELBREMENT DU COMA HEPATIQUE	41
TABLEAU RECAPITULATIF	43
OBSERVATIONS	50
LES FAUX COMES HEPATIQUES	99
- COMA AVEC HYPONATREMIE	99
- Observations	99
- Symptômes	102
- Syndrome biologique	105
- Causes des déséquilibres hydroélectro- lytiques	110
- Physiopathologie	118

	<u>Pages</u>
- COMA AVEC HYPOPOTASSEMIE	121
- Symptômes	123
- Etiologie - Pathogénie	124
- COMA AVEC HYPERPOTASSEMIE	128
- COMA AVEC HYPOCALCEMIE	130
LE COMA HEPATIQUE VRAI	132
- Signes cliniques	132
- Biologie	133
- Cas particulier du coma post-hémorragique	135
INCERTITUDE THERAPEUTIQUE	140
CONCLUSIONS	142

- N° 1 ACHARD.C. & PAISSEAU.G. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1165, 6 Fev. 1903.
- 2 ADAMS. R.D. & FOLEY. J.M. - Trans. Amer. Neurol. A, 74, 217, 1949
- 3 ADAMS.R.D. & FOLEY. J.M. - Res. Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. Volume 32, 198, 1953.
- 4 ALAGILLE.D. HARTMANN.L. & FAUVERT. R. - Sem. Hop. Paris, 66, 3375, 1953.
- 5 AMATUZIO.D.S. & NESBITT.S. - J. Clin. Investigation, 29, 1486, 1950.
- 6 AMATUZIO.D.S. STUTZMAN.F. SHRIFTER.N. & NESBITT.S. - Lab. Clinic. Med. 39, 26, 1952.
- 7 a) AMBAARD.L. & SCHMID.F. - Ann. Physiol. et Physicochimie Biol. 5, 393, 1929.
- b) & KUHLMANN.D. - Ann. Med. 38, 46, 1935.
- 8 ARTHAN.E.L. & WISE.R.A. - Am. J. of Med. XV (4), 459, 1953.
- 9 ATKINSON.M. PATON.A. & SHERLOCK.S. - Lancet 6803, 128, 1954.
- 10 BAKER.A.B.-a) Arch. Path. 46, 268, 1948. b) J. Neuropath. and Ex-
perim. Neurol. 8, 233, 1949.
- 11 BALO.J. & KORPASSY.B. - Arch. Path. 13, 80, 1932
- 12 BASTIAN.H.C. - Paralyzes, Cerebral, Bulbar and Spinal, London 1886.
- 13 BELLET.S. - Sem. Hop. Paris. 3, 139, 1955
- 14 BENARD.H. & GAJDOS.A. - Les Fonctions Hépatiques, 1 vol. MASSON Edit. Paris 1952.
- 15 BERNAUD - Thèse Paris 1931.
- 16 BESSMAN.S.P. FAZEKAS.J.F. & BESSMAN. A.N. - Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 84, 66, 1953
- 17 BISEPTE.G. CHARBONNIER.A. & GUERIN.F. - C.R. Acad. Sciences, 239, 127, 1954.
- 18 BOLLMAN.S.L. & MANN.F.E. - Ergebn. d. Physiol. Biol. Chem. und Experiment. Pharmacol. 38, 468, 1936.
- 19 BOLLMAN.J.L. & MANN.F.C. - Am. J. Physiology. 92, 92, 1930.
- 20 BUEDING.E. WORTIS.H. STERN.M. & ESTURONNE.D. - J. Clin. Invest. 21, 85, 1942.
- 21 BUTT.H.R. AMATUZIO.D.S. & COL. - Gastro Enterology, 4, 471, 1953.
- 22 BUTT.H.R. & MASON.H.L. - Gastro Enterology, 6, 829, 1954.
- 23 CACHERA.R. - Sem. Hop. Paris, 27, 1542, 1955.
- 24 CACHERA.R. DARNIS.F. & LUBETZKI.J. - Sem. Hop. Paris, 70, 3602, 1954.
- 25 CACHIN.M. - Rev. du Pratic. V, 11, 1123, 1955.
- 26 CACHIN.M. DURLACH.J. & BERNARD.N. - a) Arch. Mal. App. Diges. 41, 637, 1952.
- b) & BLASS.J. - Sem. Hop. Paris, 28, 3231, 1952.
- 27 CACHIN M. ROUX.P. & ESCARAVAGE.M. - Concours Med. 76, 4305, 1954.
- 28 CAMBIER.J. - Presse Médicale, 65, 1352, 1954.
- 29 CAMERON.G.R. & SARAN.G.S.W. - S.Path. et Bact. 43, 49, 1939.
- 30 CARFAGNO.S.C. HORATIUS.R.F. THOMPSON.C.M. & SCHWARTZ.H.P. - New. Engl. J. of Medicine, 249, 303, 1953.
- 31 CAROLI.J. & COLONNA.D. - à paraître dans les Entretiens de Bichat 1955.
- 32 CAROLI.J. PEQUIGNOT.G. & FOGLIERINI.J. - Rev. Med. Chir. des Mal. du Foie, 1, 7, 1954.
- 33 CAROLI.J. PALAF.A. & SCHWARZMANN.V. - Rev. Int. d'Hépatologie, 1, 1951.

- N° 34 CAROLI.J. & PARAF.A. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 66, 1681, 1950.
- 35 CAROLI.J. PELJIGNOT.G. - Rev. Med. Chirurg. des Mal. du Foie. 3, 5, 1954.
- 36 CATTAN.R. HABIB.E. & LIBESKIND.M. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 10, 347, 1955.
- 37 VAN CAULAERT.C. DEVILLER.C. & HALFF.L. - Presse Med. 41, 217, 1933.
- 38 VAN CAULAERT.C. DEVILLER.C. & HALFF.M. - Compt. Rend. Soc. Biol. III, 735, 1932.
- 39 VAN CAULAERT.C. DEVILLER.C. & HALFF.M. - C. Rendus Soc. Biol. III, 739, 1932.
- 40 VAN CAULAERT.C. DEVILLER.C. - CR. Soc. de Biologie. III, 50, 1932.
- 41 CHABROL.E. & PARROT.J.L. - Soc. Med. des Hop. Paris. 434, 19 mars 1937.
- 42 a) CHABROL.E. & PARROT.J.L. - Paris Médical, 434, 1937.
b) & SALLET.J. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 52, 1311, 1936.
- 43 CHALMERS.T.C. - Liver disease, a ciba foundation symposium, J et A Churchill LTD, London, 1951
- 44 CLAES.D. - Nord. Med. 4, 3633, 1939
- 45 CONWAY.E.J. - Biochem. J. 29, 2755, 1935
- 46 COOK.W.R. & VAN AUKEN.H.A. - Ann. Int. Med. 34, 1404, 1951.
- 47 CORNIL.L. - Congrès de l'insuff. hépatique. Vichy, 1937, T.II, p.33.
- 48 DARROW.D.C. - New Engl. Journ. Med. 233, 91, 1945.
- 49 DAVIDSON.C.C. CHALMERS.T.C. FALCON.I.W. MURPHY.T.L. & ECKHARDT.R.D. - Univ. West Ontario M.J. 18, 47, 1943.
- 50 DAVIDSON.L.S.F. - Lancet, 2, 197, 1949.
- 51 DECOURT.J. BERTRAND.J. GUILLAUIN.Ch.C. & GRUNER.J. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1-2, 33, 1946.
- 52 DECOURT.J. GUILLEMIN.J. & GERIN.E. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 32-33-34, 442, 1943.
- 53 DECOURT.J. GUILLAUMIN Ch. C. & COURTIN.E. - Bull. Mem. Soc. Hop. Paris. 13-14, 165, 1944.
- 54 DECOURT.J. MCNET.J. FERANDOU.J. & JERZAGUET.E. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 24-25, 850, 1954.
- 55 DENT.C.E. & ROSE.G.A. - Quart. J. Med. 20, 205, 1951.
- 56 DENT.C.E. - Biochem. J. 41, 240, 1947.
- 57 DENT.C.E. - Biochem. J. 43, 169, 1943.
- 58 DENT.C.E. & WALSHE.J.M. - Liver disease, a ciba foundation symposium. J et A Churchill LTD, London, P. 22, 1951.
- 59 ECK.N.V.K. - Surg. Gynec. Obst. 96, 375, 1953.
- 60 EISENMEYER.W.J. AHRENS.E.H. BLONDHEIM.S.H. & KUNKEL.H.G. - J. Lab. and Clin. Med. 34, 1029, 1949.
- 61 EISENMEYER.W.J. BLONDHEIM.S.H. BONGIONANNI.A.M. & KUNKEL.H.G. - Electrolytes studies on patients with cirrhose of the liver. J. Clin. Invest. 29, 1491, 1950.
- 62 ELLIOTT.T.R. & WALSHE.F.M.R. - Lancet, 1, 65, 1925.
- 63 FALEEN.W.M. ECKHARDT.R.D. COOPER.A.M. & DAVIDSON.C.S. - J. Clin. Invest. 23, 595, 1949.
- 64 FARBER.S.J. PELLEGRINO.E.D. CONAN.N.S. & EARLE.D.P. - Am. J. M. Sc. 221, 678, 1951.
- 65 FARNSWORTH.E.B. & KRAKUSIN.J.S. - J. Lab. Clin. Med. 33, 1545, 1948.

- N° 66 FAUVERT.E. a) Acquisitions médicales récentes, 1949, 1 vol. (Flammarion)
 b)..... & LOVERDO.A. - Sem. Hop. Paris, 35, 3132, 1950.
- 67 FIESSINGER.N. GAJDOS.A. & PANAYOTOPoulos.E. - Ann. de Med. 41, 345, 1937.
- 68 FIESSINGER.N. MICHAUX.L. & HERBAIN - Bull. Men. Soc. Med. Hop. Paris. 775, 9 mai 1930.
- 69 FLOCK.E.V. BLOCK.L.A. GRINDLAY.J.H. MANN.F.C. & BOLLMAN.J.L. - J. Biol. Chem. 200, 529, 1953.
- 70 FLOCK.E.V. MANN.F.C. & BOLLMAN.J.L. - J. Biol. Chem. 192, 293 1951.
- 71 FOGLIERINI.J. - Thèse Paris 1955.
- 72 FOLEY.J.I. WATSON.C.W. & ADAMS.R.D. - Tr..Am. Neurol. A. 75, 169, 1950.
- 73 FRANKE & MALCZYNSKI - C.R. Biol. T. 119, 1212, 1935.
- 74 FREEMAN.S. - Am. J. Physiol. 159, 351, 1949.
- 75 FRIEDRICH.S.F.T. - Vol. I, New Sydenham Soc. London (1860).
- 76 GABUZDA.G.J. PHILLIPS.G.B. & DAVIDSON.C.S. - New England. J. Med. 246, 124, 1952.
- 77 GABUZDA.G.J. TRAEGER.H.S. & DAVIDSON.C.S. - J. Clin. Invest. 29, 319, 1950.
- 78 GAMBLE.J. - Chemistry, Anatomy, Physiology, a Pathology of extracellular fluid. Cambridge. Masson Edit. 1942.
- 79 GAUSTAD.V. - Acta Medica Scandinav. 135, 354, 1949.
- 80 U de GIACOMO & TONDI.I.V. - Policlinico (sez. prat.) 58, 330, 1951.
- 81 GIGES.B. DEIN.H.L. SBOROV.V.M. SELIGSON.D. & HOWARD.J.M. - S.G.O. 97, 763, 1953.
- 82 GILBERT.A. CARNOT.P. - les fonctions hépatiques. 1 vol. Masson édit. Paris 1902.
- 83 GREENE.Ch. - Arch. Int. Med. 67, 867, 1941.
- 84 GROSS.E.G. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 51, 61, 1942.
- 85 GROSS.J.B. COLFORT.M.W. WALLAEGER.E.E. & POW.M.H. - Gastro-Enterology, 16, 140, 1950.
- 86 GROSS.J.B. COLFORT.M.W. WALLAEGER.E.E. & POW.M.H. - Proc. Staff Meet. Mayoclinic. 26, 9, 1951.
- 87 HALSTED.J.A. & FAINER.D.C. - Am. J. of Gastroenterology. 21, 1, 18, 1954.
- 88 HALBURGER.J. & LATHE.G. - Le métabolisme de l'eau. 1 vol. Flammarion Edit. Paris 1952.
- 89 HAMILTON.P.B. - J. Biol. Chem. 153, 397, 1945.
- 90 HEYD.C.G. - South Surgeon. 6, 183, 1937.
- 91 HEYD.C.G. - J. Am. M. Ass. 121, 736, 1943.
- 92 HILTON.J.E. - Am. J. Med. 12, 311, 1952.
- 93 HIMS WORTH.H.P. - Lectures on the liver and its diseases. Oxford 1947.
- 94 HOLLEY.H.L. & Mc LESTER.J.S. - Jama, 145, 392, 1951.
- 95 HYATT.R.E. & SMITH.J.R. - Am. J. Med. 16, 434, 1954.
- 96 JIMENEZ.& DIAZ. - A paraître in Rev. Med. Chir. des Mal. du foie. 1955.
- 97 KAGAN.B.M. - Arch. Int. Med. 71, 157, 1943.
- 98 KARL.M. HOWELL.E.A. HUTCHINSON.J.H. & CATANEANO.F.J. - Arch. Int. Med. 91 (2), 159, 1953.
- 99 KIRK.E. - Acta. Med. Scandinav. (Supp). 77, 1, 1936.
- 100 KOYAMA.T. - Tohoku. J. Exper. Med. 29, 343, 1936.

- N° 101 KREBS.H.A. & CHAPTER. - Urea synthesis in the enzymes, N.Y. Academic Press Inc. Vol. 2, part. 2, 1952
- 102 KREBS.H.A. - Biochem. J. 29, 1931, 1935.
- 103 KREBS.H.A. - Biochem. J. 43, 51, 1948.
- 104 KUNKEL.H.G. EISENLENGER.N.J. & AHRENS.E.H.J. - Abstracted J. Clin. Investig. 28, 794, 1949.
- 105 LAAKE.H. - Acta. Med. Scandinavica. V, 149, 435, 1954.
- 106 LABBE.& BITH. - Bull. Mem. Soc. med. Hop. Paris. 37, 27, 1912.
- 107 LABBY.D.H. HOAGLAND.C.L. - J. Clin. Invest. 26, 343, 1947.
- 108 LATNER.A.L. - British. Med. J. 2, 748, 1950.
- 109 LEBON.J. & GELIN.G. - Annales de Médecine. T.55, 5, 521, 1954.
- 110 LEMAIRE.A. & VARAY. - Bull. Assoc. Et. Physio-pahtol. Foie et Nutrit. 1, 23, 1946.
- 111 LEMIERRE.A. & LEVEQUE.J. - Presse Med. 1029, 29 fev. 1922.
- 112 L'HEURET.J. - Thèse Paris 1946. Foulon Edit.
- 113 LICHTMAN.S.S. - Diseases of the liver, gall-blodder and bile duets. 2nd, Ed. London. 1949.
- 114 LUCKE.B. & MALLOREY.T. - Am. J. Path. 22, 367, 1946.
- 115 MACH.R.S. & SCICLOUNOFF.F. - C.R. Soc. Biol. Paris. 120, 941, 1938.
- 116 MACH.R.S. - Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. 1 vol. Masson Edit. Paris 1946.
- 117 MACH.R.S. & SCICLOUNOFF.F. - Comm. au congrès Insuff. rénale. Evian. Masson Ed. 1933.
- 118 MANN.F.C. - Jama. 1472, 1925.
- 119 MANN.F.C. & MAGATH. - a) Arch. Int. Med. 30, 73, 1922.
b) Arch. Int. Med. 30, 171, 1922.
- 120 MANN.F.C. - J.M. Sinai. Hosp. 11, 1 1944.
- 121 MANKIN.H. & COWELL.A. - J. Clin. Invest. 27, 145, 1948.
- 122 MARKOWITZ.J. & RAPPAPORT.A.M. - Physiol. Review. 31, 138, 1951.
- 123 MATHE.G. - Thèse Paris 1952.
- 124 McARDLE.B. - Quart. J. Med. NS. 9, 107, 1940.
- 125 MAYER. GROSS.W. & WALKER.J.W. - Biochem. J. 44, 92, 1949.
- 126 Mc DERMOTT.W.V.J. & RIDDEL.A.G. - à paraître.
- 127 Mc DERMOTT.W. & ADAMS.R.D. - J. Clin. Invest. 32, 587, 1953.
- 128 Mc DERMOTT.W. & ADAMS.R.D. - J. Clin. Invest. 33, 1, 1954.
- 129 MONDON.& PROVOST. - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 18, 86, 1938.
- 130, MONGUIO.J. & KRAUSE.F. - Klin. Wschr. 13, 1142, 1934.
- 131 MORGANI.G.B.-(1761). De Sedibus et causis morborum. Trans. D. Alexander. Londres.
- 132 MORIN.M. LAFON.J. & GRAVELEAU.J. - Presse Med. 76, 1587, 1954.
- 133 MOSSE. - L'ictère grave. Thèse Paris 1879.
- 134 MURPHY.T.L. CHALMERS.T.C. ECKHARDT.R.D. & DAVIDSON.C.S. - New England J. Med. 239, 605, 1948.
- 135 NELSON.W.P. III. ROSENBAUM.J.D. & STRAUSS.M.B. - J. Clin. Invest. 30, 738, 1951.
- 136 NELSON.R.M. & SELIGSON. - Surgery. 31. 1. 1953.
- 137 NESBITT.S. - J.A.M.A. 116, 2534, 1941.
- 138 PERENA.G.A. - Ann. Int. Med. 24, 643, 1946.
- 139 PERRAULT.M. & CLAVEL.H. - "Entretiens de Dichtat" 1954, P.133, Exp. Scient. Franc. Edit.
- 140 PHILLIPS.G.B. SCHWARTZ.R. GABUZDA.G.J. & DAVIDSON.C.S. - New England J. Med. 247, 239, 1952.
- 141 PORGES.O. - Klin. Wchnschr. 11, 136, 1932.
- 142 PRIEST.W.M. WHITEHEAD.T.P. & WHITTAKER.S.E.F. - Lancet, 1, 1201, 1953.

- 143 PUECH. & CRISTOL. - Ann. de Med. P.43, 1er janvier 1929.
- 144 QUASTEL.J.M. & WHEATLEY.A.E.M. - Biochem. R. 26, 725, 1932.
- 145 RALLI.E.P. ROBSON.J.S. CLARKE.B. & HOAGLAND.C.L. - J. Clin. Invest. 24, 316, 1945.
- 146 RAPPAPORT.A.M. CLARKE.B.W. STEWART.M. - Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 30, 535, 1952.
- 147 RAPPAPORT.A.M. Mc DONALD. & BORGNY. - S.G.O. 97, 743, 1953.
- 148 RAPPAPORT.A.M. & LOTTG.W.N. - Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. - 78, 14, 1951.
- 149 RAPPAPORT.A.M. - Transactions of 10th liver injury. Conférence 146-179 N.Y. Josiah Meary Jr. Foundation. 1951.
- 150 RATNER.S. - Johns Hopkins press. P.601, 1951.
- 151 RICHARDS.R.K. & APPEL.M. - Current Researches in Anesth. and Anal. 20, 64, 1941.
- 152 RICHARDSON.J.E. McFATT.M. - Lancet. 2, 570, 1953.
- 153 RICHTER.D. & DAVSON.R.M.C. - a) J. Biol. Chem. 176, 1199, 1948.
b) J. Mental. Sc. 95, 148, 1949.
- 154 RICKETTS.W.E. KIRSNER.J.D. & PALMER.W.L. - Gastroenterology, 15, 245, 1950.
- 155 RIDDEL.A.G. & Mc DERMOTT.W.V. - Lancet. 1263, 9 juin 1954.
- 156 RIDDEL.A.G. KOPPLE.P.N. & Mc DERMOTT.W.V.J. - à paraître.
- 157 ROMAN.B. - Arch. Path. 4, 399, 1927.
- 158 SALADIN. - VELEZ.M. - Thèse Paris 1946
- 159 SCHWARTZ.R. GABUZDA.G.J. & DAVIDSON.C.S. - Proceedings Am. Fed. Soc. Clin. Research Atlantic city. New Jersey. May 3, 1953
- 160 SCHWARTZ.W.B. LEVINE.H.D. & REILMAN.A.S. - Am. J. Med. 3, 395, 1954.
- 161 SCHWARTZ.R. PHILLIPS.G.B. GABUZDA.G.J. & DAVIDSON.C.S. - J. Lab. Clin. Med. 42:4, 499, 1953.
- 162 SCHWABEMANN.V. - à paraître.
- 163 SELIGSON.D. Mc CORNICK.G.J. & SBOROV.V. - J. Clin. Invest. 31, 661, 1952.
- 164 SELIGSON.D. & SELIGSON.H.A. - J. Lab. and Clin. Med. 38, 324, 1951.
- 165 SEEGMILLER.J.E. SCHWARTZ.R. & DAVIDSON.C.S. - J. of Clinical Invest. 7, 984, 1954.
- 166 SESSIONS.J.T. Jr. LINKEL H.P. BULLARD.J.C. & INGELFINGER.F.J. - Jour. Clin. Invest. 33, 1116, 1954.
- 167 SKERLOCK.S. - Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Edit. Oxford. mars 1955.
- 168 SNAVELY. - Am. J. Med.Sc. 223, 96, jan. 1952.
- 169 SNEEL.A.M. - Gastroenterology. 25:1, 87, 1953.
- 170 SNEEL.A.M. & BUTT.H.R. - Tr. A. Am. Physycians. 56, 321, 1941.
- 171 SPENCE.J.C. & OGILVIE.A.G. - Arch. dis. child. 2, 41, 1927.
- 172 STADIE.W.C. & VAN SLYKE.D.D. - Arch. Int. Med. 25, 693, 1920.
- 173 STEIN.M. SCHWARTZ.R. & IANIESKY. - J. Clin. Invest. 33, 77, 1954.
- 174 STERN.J.M. EGGLESTON.L.V. HENS.R. & KREBS.H.A. - Biochem. J. 44, 410, 1949.
- 175 STOCKES.J.F. OWEN.J.R. & HOLMES.D.G. - Brit. M.J. 2, 642, 1945
- 176 TARDIEU.G. - Thèse Paris 1942. p.134, 157-157, 158-262.
- 177 TERNER.C. EGGLESTON.L.V. & KREBS.H.A. - Biochem. J. 47, 139, 1950.
- 178 TRAEGER.H.S. GABUZDA.G.J. BALLOU.A.W. & DAVIDSON.C.S. - Metabolism 3:2, 99, 1954.
- 179 TREMOULIERES.J. MOSSE.A. LYON.L. PASCHOUD.J. & SAUTIER.C. - Presse Medic. 37, 1862, 1954.

- N° 180 VILLARET.M. - Thèse Paris, 1906.
181 WAELSCH.H. SCHWERIN.P. & BESSMAN.S.P. - Federation Proc. 3,
264, 1949.
182 WAELSCH.H. - Lancet, 2, 1, 1949.
183 WAELSCH.H. - Advances in Protein Chemistry, vol. VI. N.Y.
Academic Press. P.299, 1951.
184 WALLEY.R.V. - Lancet. 1, 157, 1954.
185 WALSHE.J.M. - Quart. j. Med. 20, 421, 1951.
186 WALSHE.J.M. - Lancet. 1, 1075, 1953.
187 WALTER.B. & WEISS.A. - Medizinische, 34, 19 jan. 1952.
188 WANG.E. - Nord. Med. 47, 176, 1952.
189 WATSON.C.J. - Ann. Int. Med. 31, 405, 1949.
190 WEIL. HALHERBE.H. - Physiol. Rev. 30, 549, 1950.
191 WHITFIELD.A.G.W. & ARNOTT.W.M. - Brit. M.J. 2, 1054, 1951.
192 WIGGERS.C.G. OPDYKE.D.F. & JOHNSON.J.R. - Am. J. Physiol. 146,
192, 1946.
193 WILDHIRT.E. - Medizinische 45, 1430, 1953.
194 WOOD.H.G. WERKMAN.C.H. HEMINGWAY.A. & NIER.A.O. - J. Biol. Chem.
142, 31, 1942.

